1878

Gardères



ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

DE

L'APPLICATION DU POLARIMÈTRE

A LA RECHERCHE ET AU DOSAGE

DES ALCALOIDES DES QUINQUINAS

DES CINCHONAS CULTIVÉS EN ORIENT



THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

le Août, 1878

Pour obtenir le diplôme de Pharmacien de 1re classe.

PAR J. GARDÈRES
Né à Pau (Basses-Pyrénées), le 19 mars 1851.
Ex-interne des Hôpitaux de Paris (médaille de bronze).

PARIS
A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
31 RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 31

1878

ECOLE SUPERIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

MM. CHATIN, Directeur.
BUSSY, Directeur honoraire.

ADMINISTRATEURS.

MM. CHATIN, directeur.
RICHE, professeur.
LE ROUX, professeur.

PROFESSEURS.

MM.	CHATIN..............	Botanique.
	A. MILNE-EDWARDS.	Zoologie.
	PLANCHON..........	Histoire naturelle des médicaments.
	BOUIS................	Toxicologie.
	BAUDRIMONT........	Pharmacie chimique.
	RICHE................	Chimie inorganique.
	LE ROUX............	Physique.
	JUNGFLEISCH.......	Chimie organique.
	BOURGOIN..........	Pharmacie galénique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MM. BOUCHARDAT.
GAVARRET.

CHARGÉS DE COURS

MM. PERSONNE, Chimie analytique.
BOUCHARDAT, Hydrologie et Minéralogie.
MARCHAND, Cryptogamie.

PROFESSEUR HONORAIRE : M. BERTHELOT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. G. BOUCHARDAT.
J. CHATIN.

M. MARCHAND.

M. CHAPELLE, *Secrétaire*

A MON EXCELLENT PÈRE

A MA BONNE MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MON PARRAIN

J.-M. BORDES

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

LE D[r] H. BYASSON
Ancien pharmacien en chef des hôpitaux de Paris.

A M. LE PROFESSEUR G. PLANCHON

DE L'APPLICATION DU POLARIMÈTRE

A LA RECHERCHE ET AU DOSAGE

DES ALCALOÏDES DES QUINQUINAS

DES CINCHONAS CULTIVÉS EN ORIENT



Nous nous sommes proposé dans ce travail de démontrer le puissant moyen de contrôle que l'application du pouvoir rotatoire moléculaire pouvait avoir dans l'analyse des écorces de quinquina. Nous avons donné en même temps quelques renseignements propres à la culture des cinchonas, d'après les essais tentés par les Hollandais et les Anglais dans leurs colonies. Si ce travail peut être de quelque utilité notre but aura été atteint.

Nous divisons notre travail en deux parties :

1° La partie historique.

2° La partie analytique.

Nos expériences ont été faites dans le laboratoire et sous la direction de M le Dr Byasson, notre maître, ancien pharmacien en chef des hôpitaux de Paris ; qu'il veuille bien accepter ici l'hommage de ce travail en souvenir de notre profonde gratitude et de notre respectueuse affection.

Les écorces de quinquina que l'on trouve dans le commerce proviennent en grande partie, et cela depuis plusieurs années, des diverses régions dans lesquelles les cin-

vernement hollandais l'introduction des arbres à quinquina dans ses colonies.

En 1852 seulement, celui-ci chargea M. Hasskarl directeur du jardin botanique de Buitenzorg, de visiter les pays de production des meilleures espèces de cinchona et d'y faire une collection de jeunes plants et de semences. Ce ne fut pas sans de grandes difficultés que son dévouement vint à bout d'une pareille mission, car ce n'est que deux ans après qu'il put rapporter à Java son précieux butin. Il tenta ses premiers essais d'implantation dans cette île où, grâce à son habile organisation et à sa persévérance, d'immenses pépinières de cinchonas furent organisées et donnèrent en peu de temps les éléments d'autres expériences qui furent tentées en Algérie et dans nos colonies des Antilles.

En 1857, M. le Dr de Vry fut nommé inspecteur pour les recherches chimiques aux Indes Néerlandaises et envoyé en cette qualité à Java, pour y travailler de concert avec le directeur des plantations, M. Junghum, géologue botaniste. C'était une innovation des plus heureuses, car la valeur des écorces ne peut être fixée que par l'analyse, et souvent des échantillons de fort belle apparence sont d'une grande pauvreté en alcaloïdes. De plus ce n'est que par l'analyse que l'on peut juger des meilleures espèces à cultiver et déterminer celles qui gagnent ou perdent en valeur par le changement de région. L'adjonction d'un chimiste surtout de la valeur de M. le Dr de Vry était donc d'une vraie sagesse dans l'exploitation des nouvelles plantations (1).

(1) Une écorce de branches de succirubra, âgé de 18 mois, a donné 8 p. 100 d'alcaloïdes dont 2,75 en quinine; une autre provenante d'un arbre âgé de 14 mois 1/2 et produit par une bouture a donné 1,48 de quinine; 1,17 de cinchonine tandis que l'écorce de racine

chonas ont été implantés. La récolte barbare, pratiquée dans l'Amérique du Sud, menaçait tous les jours de voir s'éteindre cette précieuse source du fébrifuge par excellence ; de plus, comme les troubles incessants qui règnent dans ce pays en entravent la culture, la récolte et le transport, on dut songer à les propager dans les diverses colonies. Aussi aujourd'hui, ces écorces nous viennent-elles de leur pays d'adoption, particulièrement de Java, des Indes anglaises et de Ceylan. Ce n'est pas sans un vif intérêt que le commerce pharmaceutique voit enfin un résultat définitif et sûr, couronner les immenses efforts tentés pour l'acclimatation des cinchonas dans les diverses contrées qui sont favorables à leur développement.

Aux Hollandais revient l'honneur de la première idée et des premiers essais d'une pareille tentative que ne tarda pas bientôt à imiter et à développer le gouvernement anglais. Les arrivages des écorces orientales sont de plus en plus importants chaque année et semblent devoir s'imposer par leur meilleur marché et leur valeur réelle pour la confection des diverses préparations officinales, car il résulte d'une thèse soutenue à l'Ecole supérieure de pharmacie de Paris, en décembre 1877, par M. Waldemann, que les écorces de cinchona succirubra des Indes donnent, par les procédés du Codex, des préparations comparables à celles qui sont obtenues avec les écorces employées jusqu'ici.

Je vais essayer de faire le plus succinctement possible l'historique des plantations des cinchonas qui nous fournissent ces écorces. Je parlerai des entraves de toutes sortes contre lesquelles ont eu à lutter les propagateurs de ces plantations et je donnerai les résultats connus jusqu'à ce jour.

M. C. L. Blume, le premier, proposait en 1829 au gou-

Divers échantillons furent expédiés successivement au gouvernement des Pays-Bas. En 1868, M. Van-Gorkom envoyait à Paris quelques spécimens d'écorce de cinchona qui furent présentés le 6 janvier 1869 à la Société de pharmacie par M. L. Soubeiran. On remarquait une rondelle de C. calisaya prise sur un arbre qui assurément avait atteint un développement notable, développement qui affirmait la réussite des plantations de Java. Cet arbre avait pour origine une des graines rapportées par Weddell, et levées dans les serres du Muséum d'histoire naturelle de Paris. Mais ce ne fut qu'en 1870 que fut expédiée, à la mère patrie, une première récolte importante se composant de neuf ballots. En 1872, l'envoi était de vingt-quatre colis du poids de 5,800 kilog.

Voici quel était en 1873 l'état des plantations du gouvernement hollandais à Java.

1,297,801	plants de	C. Calisaya et Hasskarliana.			
186,646	—	C. succirubra	30,000	plants de	C. Lancifolia.
282,769	—	C. officinalis	1,030	—	C. Micrantha.
Total 1,800,252 plants.					

Au commencement de cette année 1873, arriva de Java la seconde grande récolte de 208 caisses du poids de 15.000 kilog. dont la vente eut lieu à Amsterdam le 27 mai 1873. Je donne le tableau détaillé de cette vente d'après M. J. Jobst (1).

du même arbre donnait 3,44 de quinine et 4,071 de cinchonine d'où M. de Vry concluait qu'il y avait plus d'alcaloïdes dans l'écorce de la racine que dans celle de la tige et des branches, ce qui n'a pas toujours lieu comme nous le verrons plus loin. Ces considérations prouvent bien l'utilité de l'adjonction d'un chimiste à la direction de ces plantations.

(1) Journal de Pharmacie et de chimie d'après le Neues Repert. für Pharm., 1873, p. 602.

1873

CAISSES.	CINCHONA.	TOTALITÉ des alcaloïdes p. 0/0.	QUININE.	Soit en SULF.	QUINIDINE.	CINCHONINE.	CINCHONIDINE.	AUTRES ALCALOÏDES.	PRIX par kilogr.
72	Calisaya A......	3.50	0.61	0.82	»	»	0.00	Cinchonine, bases amorphes.	4.40 à 4.76
23	— B......	3.89	0.78	1.05	»	»	0.03	Cinchonine, bases amorphes.	5.12 à 8.64
3	— C......	»	»	»	»	»	»	»	4.64
5	— D......	5.75	2.35	3.20	»	+	1.56	Conchinine, bases amorphes.	6.32 à 6.36
4	— E......	7.24	5 57	7.62	»	Traces		Id.	16.44 à 20.08
20	Hasskarliana...	2.46	1.06	1.44	»	0.74	0.66	Bases amorphes.	5.48 à 5.72
5	Succirubra.....	5.73	1.12	1.52	»	0.56	3.10	Bases amorphes, 0,95.	4.56 à 4.64
8	Officinalis......	3.62	2.21	3.01	»	+	0 78	Conchinine, 0,63. Bases amorphes.	8.04
1	Caloptera.......	2.77	0.73	0 99	»	1.06	0.10	Bases amorphes, 0,88. Traces de conchinine.	6.92
35	Pahudiana......	1.19	0.47	0.64	»	Traces	0.34	Bases amorphes, 0,38.	4.84 à 5.28
32	Poudres. Ecorces diverses.......	»	»	»	»	»	»	»	0.44 à 0.80
208 caisses ayant un poids de 15.000 kilogrammes									

Depuis cette époque, la vente n'a fait que suivre une marche ascendante ; en 1876 elle était de 84.753 1[2 kilogrammes et en avril 1877, lors du congrès international de botanique et d'horticulture d'Amsterdam, elle comprenait 188 caisses et 498 balles d'écorces faisant un poids de 91.543 1[2 kilogrammes.

Les principales écorces exploitées avec profit sont : le cinchona succirubra, Pav ; le C. calisaya, Weddell ; le C. officinalis L. Le C. succirubra avait fourni 38,769 1[2 kilos d'écorce dont la valeur était pour 1000 : quinine 10, cinchonine 20, cinchonidine 48, alcaloïdes amorphes 8 ; total 86 pour 1000 d'alcaloïdes. La cinchonidine est la base qui domine dans ces écorces (1).

Le C. calisaya, Weddel, réussit très-bien à Java, il comptait 42,579 1[2 kilos, et parmi les calisaya, la variété ledgeriana est la plus riche, et donne jusqu'à 72 p. 1000 de quinine, 3 de cinchonine et 8 d'alcaloïdes amorphes ; soit, total 83 p. 1000. Le C. ledgeriana est originaire du nord de la Bolivie, ses écorces étaient importées en Europe, sous le nom de C. zamba. Les sortes inférieures de calisaya donnent encore 39 p. 1000 d'alcaloïdes ; les calisaya Javanica et Schukraft, renferment seulement de 8 à 12 p. 1000 de quinine.

Le C. Hasskarliana était représenté par 4,740 1[2 kilos d'écorces dont le rendement était de 18 à 20 p. 1000 de

(1) Une particularité du succirubra est de donner suivant les contrées où il vient un rendement différent en alcaloïdes. Ainsi à Java nous voyons que c'est la cinchonidine qui domine, mais pour la succirubra des Indes anglaises, nous trouvons que quand il vient l'Himalaya il donne plus de cinchonine et s'il vient dans les Neilgherries les deux alcaloïdes y sont en proportion à peu près égale.

quinine ; 8 à 10 de cinchonine; total 41 à 45 p. 1000 d'alcaloïdes. M. de Vry dit que cette variété Hasskarliana est un hybride, car il l'a vu naître par l'action du pollen d'un vigoureux C. Pahudiana sur les fleurs d'un C. Calisaya malade ; aussi, lui donne-t-il le nom de C. hybrida.

Le C. officinalis (C. Condaminea), qui en Amérique fournit les écorces grises de loxa, vient bien à Java où il donne des écorces plus riches en quinine que celles des quinquinas gris ; leur teneur en quinine était marquée 35, 38 et 40 p. 1000, sur le tableau de vente. Le C. officinalis serait donc à Java un quinquina à quinine, et non à cinchonine, et il serait à la hauteur des bonnes espèces de la Nouvelle-Grenade. On comptait 3,571 1|2 kilos de ses écorces.

Le C. pahudiana est très-faible en alcaloïdes, 7 p. 1000 au maximum. Il prospère cependant bien à Java ; il est fâcheux que sa teneur ne réponde pas à sa vigueur, la vente en était de 482 1|2 kilos.

Le C. caloptera donne 36 p. 1000 d'alcaloïdes, dont 4 de quinine, 20 de cinchonine, 10 d'alcaloïdes amorphes, et 2 de cinchonidine, poids de la vente 960 1|2 kilos.

Il est à remarquer que jusqu'à l'époque du congrès d'Amsterdam, ces écorces étaient obtenues sans l'application du moussage qui dans les Indes anglaises donnait de si beaux résultats. D'après les renseignements que nous avons puisés dans un mémoire sur les plantations de quinquina à Java, envoyé à l'Exposition par M. B. Moens, directeur actuel, les résultats n'ont pas été aussi heureux que dans les Indes Anglaises. Nous pouvons dire aussi, d'après la même source, que l'on ne multiplie actuellement dans les Indes Néerlandaises que les trois es-

pèces suivantes : C. calisaya ledgeriana, C. officinalis et C. succirubra, que le C. succirubra et le C. officinalis acquièrent des racines en peu de temps, qu'on peut dès lors les multiplier par boutures, mais que pour le C. calisaya ledgeriana, les racines sont longues à venir, et qu'il est préférable d'employer les graines pour sa mul-

Tableau relevé sur le rapport envoyé à l'Exposition universelle de 1878. Section hollandaise.

	QUININE p. 100.	CINCHONIDINE.	QUINIDINE.	CINCHONINE.	ALCAL. AMORPHES.	TOTAL p. 100.
C. Calisaya (mission Hasskarl)........	0.90	0.50	0.50	1.20	1.00	4.10
C. Calisaya (Josephiana)...........	0.50	»	»	1.10	0.70	2.30
C. Calisaya (Anglica).	1.75	1.30	0.10	1.90	0.90	5.95
C. Calisaya (Ledgeriana).............	6.75	»	»	1.50	0.90	9.15
C. Succirubra........	0.80	3.82	»	1.80	1.50	7.92
C. Officinalis........	4.62	0.62	»	0.56	0.96	6.76
C. Micrantha.........	»	0.40	»	4.80	0.87	6.07
C. Pahudiana........	0.20	0.50	»	»	0.50	1.20
C. Haskarliana.......	1.95	0.45	0.25	1.22	0.75	4.62
C. Caloptera.........	0.70	0.50	»	2.70	1.60	5.50
C. Lancifolia.........	2.00	1.12	»	0.70	0.80	4.62

tiplication. Actuellement (1), le nombre de cinchonas est de plus de 2 millions, dont 1,812,300 en pleine terre, et 318,100 en pépinières.

Les parties affectées à cette culture sont les montagnes volcaniques : le Tanghoeban, Praoe, Malawar, Vrajan, Tiloe et Kendeng Paloea, à une hauteur de 1,251 à 1,950 mètres, la température moyenne est de 16° à 18° cent. Il n'y a que quelques mois de sécheresse : mai, juin, juillet, août et septembre, encore la pluie vient-elle par instant rafraîchir les plantations.

Tel est le magnifique résultat auquel sont arrivés les colons Hollandais. Les Anglais de leur côté n'ont rien négligé pour la réussite de leurs plantations, et ce n'est qu'à force de persévérance, au milieu de nombreuses difficultés, qu'ils sont arrivés à récolter la quantité d'écorce nécessaire à leur consommation et à celle de leurs colonies. Ils absorbent en effet tout leur produit, qui vient rarement ou en fort petite quantité sur les autres marchés d'Europe.

En 1855, leur première tentative de transport de plants et de graines de diverses espèces des meilleurs cinchonas échoua.

En 1859, lord Stanley organisa sous la direction de Clements Robert Markham, une expédition composée de MM. Spruce et Pritchett, auxquels furent joints deux horticulteurs distingués, MM. Cross et Weir. Cette expédition avait pour mission d'explorer les régions à quinquina de l'Amérique du Sud. Elle eut à lutter d'abord contre les indigènes, qui voyaient avec dépit une source de fortune passer en des mains étrangères et plus habiles à l'exploiter. Ils ne trouvèrent ni guides, ni porteurs, et

(1) Note prise sur un rapport Hollandais, exposition 1878.

ne rencontrèrent partout que la plus énergique opposition. A ces obstacles se joignaient la longueur et la difficulté du chemin qu'avaient à parcourir les plants et les graines dont le transport ne pouvait se faire pour ainsi dire que par contrebande, et auxquels les soins nécessaires à leur conservation ne pouvaient être donnés qu'à demi. Cependant en mai 1860, on embarquait à Panama (à la Ward) quinze caisses contenant 207 plants ayant déjà des pousses vertes, des graines, un échantillon de terre, et les conditions d'altitude et de température. Une partie fut envoyée en Angleterre, au Jardin royal de Kew, sous la direction de M. le Dr Hooker, et six caisses pleines de jeunes plants, avec un assortiment de graines furent dirigées vers Ceylan.

La distribution de ces graines et de ces plants se fit dans plusieurs jardins très-éloignés les uns des autres, afin de pouvoir mieux juger les contrées qui leur seraient le plus favorables. Ces jardins étaient situés à des altitudes très-diverses.

Le jardin d'Ootakamund, sous le 11e degré de latitude, dans les Neilgherries, était à une altitude de 2,200 mètres. A l'établissement de Darjeeling dans l'Himalaya, sous le 27e degré, cinq essais de culture furent tentés aux diverses altitudes de 650, 850, 1,200, 1,400 et 1,800 mètres, et ces cinq cultures comptaient à elles seules, à la fin de 1865, 37,382 pieds, se rapportant à cinq espèces : les cinchonas succirubra, calisaya, micrantha, officinalis et pahudiania.

Dans toutes ces localités, tant à Ceylan près de l'Équateur que dans le Neilgherries, et à Darjeeling, le succès fut complet. Les diverses variétés de cinchona que nous venons de citer furent plantées dans chacune des localités, et cet essai démontra que toutes les contrées

n'étaient pas également favorables à chacune d'elles. L'altitude, l'exposition, la température, la nature du terrain leur étaient différemment propices; c'était autant de points acquis aux cultures ultérieures.

M. Markham choisit dans le jardin d'Ootacamund, l'exposition nord, et, tandis que dans l'île de Java, M. Junghum, directeur des plantations, faisait venir les cinchonas sous l'ombrage humide des forêts vierges, il les cultivait dans les Indes anglaises à ciel ouvert, ne les protégeant contre les ardeurs du soleil que par des claies en bambou, en préférant pour le sol un excès de sécheresse à une trop grande humidité. Ces plantations furent dirigées avec beaucoup de soin et d'habileté, par M. Mac Ivor, qui ne se contenta pas de confier à la terre, le soin de faire germer les graines au hasard, mais qui s'assura par des essais intelligents des meilleures conditions de germination. Il prouva qu'un terrain compacte et humide est un inconvénient, mais qu'une terre calcinée était au contraire favorable, que la meilleure des conditions était de semer dans un mélange de sable feldspathique et d'une petite proportion de terreau de feuilles; on recouvrait le sol tout autour d'une couche de quelques centimètres de feuilles pourries; dans ce milieu les graines commençaient à germer du sixième au vingtième jour, et la période de germination était de soixante-deux à soixante-huit jours.

Au bout de trois mois, les plants produits atteignaient une hauteur de plus d'un pied, soit près de 35 centimètres, et se développaient de 30 pouces (0m.,81) par an; ce fut à ce mode opératoire qu'on s'en tint pour obtenir des plants, adoptant le système des claies mobiles et repoussant l'abri des grands arbres des forêts. M. Mac Ivor prouva encore que, placés dans une ombre épaisse, les

plants ne pouvaient pas fleurir à cause du manque d'air et de lumière.

Une certaine quantité de plants fut encore obtenue par boutures, par marcottes, etc., et, en 1866, le nombre de pieds de cinchonas cultivés en plein air dans les Iles britanniques s'élevait à plus de deux millions, et M. Markham donnait sur la prospérité des plantations anglaises des détails intéressants. Celle de Denison était la plus avancée et l'espèce qui s'était le plus complètement naturalisée dans l'Inde était le C. succirubra, auquel l'altitude la plus favorable était de 4 à 5,000 pieds au-dessus du niveau de la mer. Le C. micrantha, qui fournit le quinquina gris, pousse aussi bien que le succiruba, et il a sur l'espèce naturelle des forêts de Huanuco et des Hualalies l'avantage de donner une plus forte proportion de quinine, tandis que la cinchonine disparaît presque entièrement et que la quinidine augmente. A l'âge de 3 ans, le C. micrantha avait une hauteur de 13 pieds (4,2229) et un diamètre de 13 pouces (0m.,351).

Il n'en est pas de même pour le C. calisaya qui est très-prospère et très-beau dans l'Amérique du Sud, et le plus riche en quinine. Sa plantation n'a guère réussi dans les Neilgherries et c'est à peine si, à l'âge de 3 ans, il atteignait une hauteur de 5 pieds 10 pouces (1m.,89420) et un diamètre de 6 pouces et demi (0,1755); de plus, l'analyse des écorces faites par M. Howard a donné de mauvais résultats.

Le C. officinalis (crown bark du commerce) croît bien dans les Nielgherries au-dessus de 5,500 pieds (1,786 mètres 62 c.), l'écorce d'un an et demi et non moussée donnait 15 p. 1000 d'alcaloïdes dont la moitié était de la cinchonine. M. Markham fondait à cette époque beaucoup d'espoir sur le C. officinalis.

Les espèces qui fournissent l'écorce appelée pitayo sont de beaucoup les plus riches en alcaloïdes. A l'état sauvage, l'écorce envoyée en Angleterre avec des semences recueillies par M. Cross fournissait 113,4 p. 1,000 d'alcaloïdes dont 58,50 de quinine, 41,90 de quinidinie et de cinchonidine, et seulement 13 de cinchonine. Le prix est de 10 p. 100 plus élevé que celui du C. Calisaya.

L'écorce Pinon de Pitayo est une bonne espèce à l'état naturel et M. Markham, qui tenait beaucoup à cette variété et espérait la voir réussir dans les Neilgherries et les Pulneys avait fait de nombreuses tentatives pour s'en procurer; enfin, en 1876, M. Cross lui en envoyait une petite provision de graines dont, disait-il, il attendait les signes de germination dans la plus grande anxiété. Malheureusement, tous les pieds périrent dans la suite. Ce fait n'a rien d'étonnant, si l'on songe que le C. pitayensis est voisin du C. officinalis. Dans ce chiffre n'étaient pas comprises les plantations des particuliers, ni celles des sociétés privées.

En 1875, l'importation des écorces des Indes anglaises était, d'après M. Howard, de 45,000 livres pour le succirubra et de 20,000 livres d'autres espèces. Ce chiffre montre la prépondérance des succirubra sur les autres Cinchonas cultivés par les Anglais. Si l'importance n'en est pas plus forte, c'est que l'on fabrique sur place, sous le nom de « mixed alcaloids », un produit composé de tous les alcaloïdes donnés par les écorces, y compris l'alcaloïde amorphe. La préparation facile et peu coûteuse de ce produit complexe permet de le livrer à bas prix, et, pour cette raison, il se trouve utilisé dans les Indes où les fébrifuges sont si indispensables.

Mais la récolte dont le bénéfice dépassa de beaucoup les dépenses fut celle de mars 1877 qui s'éleva à 211,931 li-

vres anglaises (soit 192,221 1[2 kilos) d'écorces sèches, presque tout du C. succirubra. D'après le rapport du Dr King, les prévisions avaient été dépassées de 62,000 livres; son espérance était qu'en 1878 elle s'élèverait à 360,000 livres anglaises, mais il ne croyait pas devoir continuer la culture des C. micrantha et pahudiana qui donnent des écorces sans valeur.

D'après une note de M. J. E. Howard (1), les Anglais tendraient à préférer au succirubra une variété du C. officinalis que M. Mac Ivor a regardé comme un hybride du C. succirubra et pour lequel il proposa le nom de C. officinalis varietas pubescens, afin de le distinguer d'un autre hybride.

Ce C. officinalis variétas pubescens est, dit M. Mac Ivor, d'une croissance aussi rapide que le succirubra, produisant une écorce extrêmement épaisse et peu accessible aux intempéries de l'air. De plus, M. de Vry a trouvé que ses écorces contenaient 10,6 p. 100 d'alcoloïdes, dont 4,72 de sulfate de quinine cristallisé. Ce serait donc là la meilleure espèce à cultiver, si toutefois son écorce produit constamment la même proportion d'alcaloïdes. Il résiste fort bien aux maladies des quinquinas.

M. Howard a refait les analyses des écorces naturelles de ce cinchona, et il a obtenu : sulfate de quinine 6,94; sulfate de cinchonidine 4,48; sulfate de cinchonine 0,20; sulfate de quinidine, 0,14; alcaloïdes amorphes 1,14; total, 12,90 p. 100. Tout récemment, M. de Vry a trouvé dans la même espèce 7,63 p. 100 de sulfate de quinine cristallisé; sa propagation doit s'opérer par bouturage et non par semis.

(1) Pharmaceutical Journal, 1878.

Les Anglais tentèrent encore la culture des Cinchonas dans la Jamaïque et à Sainte-Hélène. A la Jamaïque des essais furent faits, en 1860, sur une petite échelle d'abord avec quelques pieds de Cinchona succirubra nitida et micrantha et continués avec une plus grande expansion en 1866 à Cold-Spring, puis à proximité de Kingstow, sur le versant méridional à une altitude de 4,000 pieds environ. Six cents acres (250 hectares) de forêts vierges destinés aux cinchonas et offrant de très-bonnes conditions de nature du sol et d'irrigation furent défrichés successivement. M. R. Thompson ayant reçu de M. le Dr Hooker des graines des meilleures espèces, obtint tout d'abord 25,000 pieds dont 10,000 furent donnés aux planteurs pour les engager à les cultiver, mais ceux-ci répondirent mal à cet appel, voulant auparavant connaître les résultats obtenus par le gouvernement. Les autres sujets furent plantés par M. Thompson au fur et à mesure du défrichement; en 1868, 3 acres furent destinés au C. calisaya, 7 acres au C. officinalis, 26 au C. succirubra, 4 au C. pahudiana et 3 au C. micrantha; ces plants n'avaient environ que 4 pouces et s'élevaient au nombre de 20,000. Plus tard, en 1870, 80 acres nouveaux ayant été défrichés, furent mis en plantation. Quoique accueillis par une sécheresse inaccoutumée, les jeunes cinchonas résistèrent cependant, et leur végétation devint bientôt plus luxuriante que celle de tout autre végétal importé.

A Sainte-Hélène aussi sur le conseil de M. le docteur Hooker 5,000 pieds furent implantés dans un terrain de Diana's Park; de plus, de nombreuses germinations donnèrent au bout d'un an plus de 20,000 nouveaux pieds. Le site se trouvait dans de très-bonnes conditions climatériques à une altitude de 2,700 pieds.

Les succès obtenus par les Hollandais et les Anglais

ont engagé les diverses puissances à introduire les Cinchonas dans leurs colonies. Les essais tentés par la France dans l'Algérie n'ont pas réussi à cause de la trop forte chaleur et surtout de la sécheresse de l'air. Un premier envoi de 300 pieds fut fait par l'Angleterre sur la demande de M. Thouvenel, un second envoi de un millier de pieds fut ensuite fait par le Jardin du Luxembourg; mais d'après les renseignements que nous devons à l'obligeance de M. Jolibois, directeur de ce jardin, la sécheresse les aurait tous fait périr. Nous croyons utile de donner ici le moyen employé par M. Jolibois pour faire germer les graines qui en serre venaient avec beaucoup de vigueur: au fond d'un pot percé d'un trou il plaçait jusqu'au cinquième de sa hauteur, un mélange de tessons de briques et d'une mousse du genre sphagnum; ce mélange avait pour but de pomper peu à peu l'eau contenue dans une soucoupe sur laquelle était placé le pot; au dessus de ce mélange il mettait de la terre de bruyère légèrement émiettée et humide, dans laquelle il piquait les graines à 2 ou 3 centimètres au plus, puis on arrosait le tout pour le tasser. Il ne faut pas que les graines aient une trop forte proportion de terre au-dessus d'elles, et de plus il ne faut pas que cette terre soit trop compacte, deux choses qui retarderaient la germination. Dans ces conditions les graines ne tardaient pas à germer et à donner des plants qui, arrivés à une hauteur de quelques centimètres, étaient placés chacun dans un petit pot d'où on les transportait dans un autre plus grand quand ils avaient atteint environ 10 centimètres de hauteur, là on les laissait arriver à 20 centimètres. Après cela, dit M. Jolibois, pour pouvoir mettre le plant en pleine terre, il fallait le faire souffrir par un manque d'eau et de soins, sans toutefois le laisser périr. Pour arriver à ce résultat

on laisse les feuilles retomber de sécheresse, puis les arrosant de temps en temps jusqu'à ce qu'elles aient pris une nouvelle vigueur, on les prive d'eau de nouveau, pour les faire reprendre encore. On opère cette alternative de sécheresse et d'humidité plusieurs fois. Ce système aurait pour but de développer plus vite les fibres de telle sorte qu'au bout d'un certain temps, le jeune cinchona serait plus robuste et pourrait mieux supporter les brusques variations climatériques. Les plants peu nombreux d'ailleurs qui existent en ce moment au Jardin du Luxembourg, n'ont jamais quitté les pots qui les avaient vu venir, aussi sont-ils peu développés quoique plantés depuis plusieurs années. La pleine terre devient donc utile à la croissance des Cinchonas.

M. Robert Tompson dit qu'il ne faut pas livrer au grand air les plants avant qu'ils aient atteint 8 pouces au moins (0,^{m}216).

Les essais tentés à la Réunion ont été plus heureux qu'en Algérie; après une première tentative infructueuse, grâce aux soins de MM. Vinson et Morin fils, les plants transportés à une altitude de 1,200 mètres à Salazie et à l'île Saint-Guillaume dans l'intérieur des forêts ont parfaitement végété, et en 1870, ces arbres avaient un port magnifique et atteignaient de 3 à 5 mètres de hauteur; en 1875 ils en avaient plus de 9. On cite une bouture provenant d'un des premiers plants qui, dans l'espace de quatre ans, aurait atteint une hauteur de 6 mètres donnant des fleurs et des graines fécondes et ayant produit des écorces. On a l'espoir de voir arriver sous peu dans le commerce les écorces de ces régions.

A la Martinique des essais particuliers ont donné un grand espoir de réussite, mais rien n'a encore été tenté au point de vue commercial.

Au Mexique, M. Nieto de Cordoba fut en 1866 l'initiateur de la propagation des arbres à quinquina. Il écrivait en 1869 à M. L. Soubeiran, pour lui donner des détails sur l'heureuse acclimatation des Cinchonas à une altitude de 853 mètres, à une température moyenne de 22 degrés cent. Au bout de trois ans ses plantations avaient 2 mètres de hauteur et 11 centimètres de circonférence. Au Mexique les plants les plus avancés étaient ceux qui vivaient dans un terrain de détritus végétaux et que de grands arbres protégeaient dans le milieu de la journée contre les ardeurs du soleil.

L'Amérique du Nord eut aussi l'idée d'introduire les meilleures espèces de Cinchonas dans ses terres. Voici à ce sujet des détails puisés dans un mémoire de M. le docteur Thomas Antisell par M. L. Soubeiran. M. le sénateur Hon C. B. Buckalen, ministre résident à l'Equateur, se mit en relation avec MM. R. Spruce, Cross, docteur Jamesson de Quito et docteur James Taylor de Riotambu. Il se procura malgré les difficultés du gouvernement de l'Equateur, des graines de Cinchona Succirubra et Condaminea. La dernière seulement de ces plantes envoyées en 1864, germa, et put fleurir en 1865 dans le jardin d'essai du département de l'agriculture à Washington, mais le voisinage trop immédiat de la mer et l'humidité du sol en arrêtèrent le développement.

D'après M. R. Spruce le Texas devait présenter des conditions climatériques favorables, surtout dans la partie ouest ; M. Th. Antisell ne fondait pas autant d'espoir sur ces contrées où la pluie est très-abondante et le retour du froid trop brusque, il proposa comme meilleures les régions de la Californie, surtout celle comprise entre l'ouest de la Sierra-Nevada dans le comté de Talare et la

montagne de Santa-Barba. Nous n'avons pas de résulats à pouvoir signaler sur les essais des Etats-Unis.

Le succès a donc été des plus complets dans la majeure partie des tentatives, surtout dans celles où le gouvernement les a favorisées. Nous formons donc le vœu de voir sous peu le gouvernement français doter nos colonies d'une plante aussi précieuse que le cinchona.

Nous avons dit dans les premières lignes de ce résumé, que ce qui avait perdu la production naturelle des cinchonas dans l'Amérique du Sud, c'était la façon barbare et cupide avec laquelle les forêts de ces arbres avaient été dépouillées. Il n'en a pas été de même dans les nouvelles patries de cet utile fébrifuge.

Trois procédés sont mis en pratique pour la récolte des écorces, tous les trois ont une égale valeur, suivant qu'ils s'appliquent à telle ou telle espèce de cinchonas ; ces procédés sont :

1° Le moussage.

2° L'arrachage.

3° L'abatage.

Le moussage a été découvert par M. Mac Ivor ; il est fondé sur la remarque de ce savant, à savoir que lorsqu'on enlève une partie de l'écorce d'un cinchona, même un anneau complet, intéressant toute la circonférence de l'arbre, toutefois en respectant le cambium ou couche génératrice, et qu'on recouvre la plaie de mousse, une écorce nouvelle se reforme. Ce procédé est appliqué en grand dans les Indes anglaises ; voici, d'après M. Planchon, comment il se pratique : L'opérateur choisit un arbre âgé de 8 ans environ, et, aussi haut qu'il peut atteindre, il fait sur une ligne horizontale des incisions alternantes et distantes d'un espace égal à l'incision, puis aux extrémités de chacune d'elles, il pratique des inci-

sions verticales jusqu'à la base du tronc. Écartant alors au moyen d'un coin l'écorce du bois au niveau de l'incision supérieure, il la sépare peu à peu avec les doigts jusqu'au bas de l'arbre, et la coupe en ce point. Cette opération lui donne une bande d'écorce de longueur et de largeur variables. Quand il a ainsi enlevé autant de bandes qu'il a fait d'incisions, le tronc se trouve avoir un espace vide, alternant avec un espace où l'écorce reste encore ; on entoure le tronc tout entier de mousse que l'on maintient au moyen de lianes ou autres liens flexibles. Les surfaces mises à nu sont ainsi placées à l'abri de l'air et de la lumière, la cicatrisation se fait, et l'écorce se renouvelle plus abondante que la précédente.

Au bout de six à douze mois, les bandes d'écorces restées intactes sont enlevées à leur tour, et le tronc est de nouveau entouré de mousse. Vingt-deux mois après il s'est formé à la place des premières bandes enlevées une nouvelle écorce plus épaisse que l'écorce naturelle du même âge, on enlève cette écorce renouvelée, et l'on mousse la nouvelle plaie ainsi produite. Six à douze mois plus tard, on enlève les bandes voisines qui se sont produites à la place de l'écorce qui avait été tout d'abord laissée adhérente, et ainsi alternativement. On a obtenu de cette façon de l'écorce cinq fois renouvelée sur la même place.

Il résulte de ce mode opératoire trois sortes d'écorces :

1° L'écorce naturelle qui n'a subi aucun traitement spécial.

2° L'écorce primitive, recouverte de mousse pendant un certain temps, ou écorce moussée (mosed bark).

3° L'écorce renouvelée, recouverte aussi de mousse pendant un certain temps (renowed bark).

L'écorce, renouvelée, met en moyenne dix-huit mois pour se produire.

M. Howard a remarqué que l'écorce, renouvelée, présentait, dans ses éléments anatomiques, certaines modifications qui la font distinguer assez facilement de l'écorce primitive : Les cellules de la couche herbacée, placée au-dessous de la couche subéreuse, ont une direct on radiale qui donne à cette portion un aspect strié de dedans en dehors. Dans l'écorce ordinaire, les cellules sont, au contraire, étendues dans le sens tangentiel et les striées, lorsqu'elles existent, sont en courbes concentriques.

Ce procédé du moussage a donc l'avantage de donner une plus forte quantité d'écorces ; mais à celui-là vient s'en joindre un plus capital et qui est le fait saillant de son histoire : c'est l'accroissement considérable, sinon de la somme des alcaloïdes, au moins de la quinine, qui est regardée comme le plus important de tous, aussi pour les cinchonas, peu riches en quinine, le procédé du moussage est-il un excellent moyen de récolte doublement lucrative.

Le résultat a été complet au point de vue de l'épaisseur de l'écorce et du rendement en alcaloïde, on peut en juger par le tableau suivant de de M. Clément Markam (1).

On voit que, tandis que la teneur en alcaloïdes d'une écorce non moussée de succirubra, âgé de 2 ans et demi, est de 2,43, p. 100, et qu'elle est de 5,20 quand elle a été moussée pendant une année.

Voici encore, d'après M. J. de Vry, les résultats qu'il a obtenus à ce sujet sur un même arbre de C. succiruba :

(1) Journal de pharmacie et de chimie, 1867, p. 18.

Tableau dés analyses d'écorces de succirubra moussées et non moussées.

AGE de L'ÉCORCE.	ÉCORCE couverte de mousse.				ÉCORCE non couverte de mousse.			ÉCORCE RENOUVELÉE.
	TEMPS pendant lequel l'écorce est restée sous la mousse.	ALCALOIDES PURIFIÉS.	SULFATES CRISTALLISÉS.	CINCHONINE.	ALCALOIDES PURIFIÉS.	SULFATES CRISTALLISÉS.	CINCHONINE.	
		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	
1 an.	6 mois.	3.40	2.80	0.60	2.59	»	»	Une écorce renouvelée, âgée de 1 an, sur un arbre âgé de 3 ans, a fourni 9.72 pour 100 d'alcaloïdes purifiés ; 2.72 de sulf. cristallis.
2 ans 1/2.	12 mois.	6.00	5.20	0.06	5.06	2.43	»	Une écorce renouvelée de 1 an et 5 mois sur un arbre âgé de 3 ans a fourni 7.7 pour 100 d'alcaloïdes purifiés et 5.00 do sulf. cristall.
3 ans 1/2.	11 mois.	8.00	6.94	1.80	»	»	»	M. de Vriy a obtenu 11 p. 100 d'alcaloïdes avec le même échant.
3 ans 1/2.	18 mois.	»	11.34	»	»	»	»	L'écorce renouvelée qui a donné 2.72 p. 100 de sulfates cristallis. quand elle était âgée de 1 an, sur un arbre âgé de 3 ans, a fourni 5.85 quand elle était âgée de 18 mois.

a. Ecorce naturelle non moussée. 9,28 p. 100 d'alcaloïdes dont 1,16 de quinine.

b. Ecorce moussée, 10,27, p. 100 d'alcaloïdes dont 1,36 de quinine.

c. Ecorce renouvelée, 10,10 p. 100 d'alcaloïdes dont 4,60 de quinine.

Ce tableau montre que la somme totale des alcaloïdes n'a que fort peu augmenté, mais qu'une partie notable a dû se transformer en quinine, car l'écorce renouvelée en donne quatre fois plus que l'écorce naturelle. Il semblerait que cette augmentation de la quinine dût aller en croissant à chaque renouvellement d'écorce, mais M. de Vry a pu déduire de ses analyses faites sur des échantillons appartenant à quatre générations successives, que l'augmentation de la quinine atteignait probablement son maximum dès le premier traitement.

D'autres expériences ont été faites au sujet du moussage, et elles ont prouvé que la teneur en alcaloïdes d'une écorce recouverte de mousse s'accroît constamment à partir de 2,80 qu'elle présentait, lorsque l'écorce provenant d'un arbre âgé de 3 ans avait été recouverte de mousse pendant six mois jusqu'à 11,34 p. 100, résultat magnifique, qui s'est présenté après que l'écorce provenant d'un arbré de 3 ans et demi fut restée couverte de mousse pendant dix-huit mois.

Cependant un inconvénient vient souvent détruire le bénéfice du moussage ; c'est lorsque les fourmis en envahissent la mousse ; l'opération est alors compromise. Ce fait est arrivé assez fréquemment dans le Sikhim britannique, mais c'est un mal auquel on peut remédier par des soins, et le choix de la mousse le fait disparaître. Sauf ce désagrément, tout à fait exceptionnel, il est certain que le moussage est la source de grands bénéfices.

Aux dépens de quel alcaloïde la quinine est-elle aug-

mentée par le moussage? C'est surtout aux dépens de la cinchonidine. Il sera donc très-avantageux de l'appliquer aux espèces qui renferment cet alcaloïde en quantité notable. Tels sont, par exemple, le C. succirubra qui donne de 28 à 48 p. 1000 de cinchonidine. Le C. calisaya anglica qui en fournit 12 à 20 p. 1000, le C. pahudiana, le C. micrantha, le C. officinalis.

Pour le C. micrantha, dit M. Markham, une écorce non moussée et âgée de deux ans et demi a donné 1,86 p. 100 d'alcaloïde, tandis qu'une écorce du même âge, après un moussage d'un an en a donné 7,52 p. 100. Le C. micrantha sans grande valeur dans son pays d'origine donne de très-bons résultats par la culture et le moussage. Quant au C. officinalis le résultat du moussage a été aussi des plus satisfaisants. L'écorce d'un de ces arbres âgé d'un an et demi et non moussée a donné 1,50 p. 100 d'alcaloïdes dont la moitié était de la cinchonine et l'écorce qui avait été moussée seulement pendant quatre mois fournissait 2,408 de quinine p. 100.

Le moussage est donc une vraie conquête de M. Mac Ivor sur le travail souvent trop lent de la nature.

Il est probable que ce procédé serait sans résultat sur les cinchonas renfermant de fortes proportions de quinine, sur le C. calisaya ledgeriana qui ne donne que peu ou point de cinchonidine, sur le C. calisaya javanica qui en renferme de 2 à 9 au plus pour 6 à 12 de quinine. Il serait utile cependant de savoir quel serait le bénéfice que présenterait le procédé sur les arbres dits à quinine.

Jusqu'à quel âge le moussage peut-il être opéré sur un même sujet? Nous avons vu que l'on prenait pour y pratiquer les incisions horizontales et verticales les arbres âgés de huit ans ; d'un autre côté on est arrivé à obtenir de l'écorce cinq fois renouvelée sur la même place. Si

l'on considère qu'entre chaque récolte, sur une même bande, il s'écoule vingt-deux mois, nous devons conclure que le procédé sera applicable pendant dix ans, c'est-à-dire que l'arbre aura environ de dix-huit à vingt ans. Il est certain que puisque les bandes pleines alternent avec les bandes vides d'écorce, cela n'empêche nullement la récolte de l'écorce renouvelée d'avoir lieu tous les ans, l'une ayant de onze à douze mois d'avance sur l'autre. Il va sans dire que le procédé devra être appliqué tant que l'arbre pourra le supporter sans la moindre perte pour la récolte quantitative et qualitative. Après quoi l'abatage donnera encore les écorces des branches.

Le second procédé est l'arrachage, celui employé dans l'Amérique du Sud et qui consiste à déraciner les cinchonas. Ce mode de récolte donne beaucoup d'écorces, mais il en détruit la source et pour le pratiquer, il faut opérer des plantations régulières qui permettent aux jeunes plants de croître au fur et à mesure que chaque année on arrache les plantations voisines.

Par ce moyen on obtient trois sortes d'écorces : écorces de la racine, du tronc et des branches, M. David Howard qui a beaucoup étudié la question disait, dans le *Pharmaceutical Journal*, que dans les écorces de racine, la somme totale des alcaloïdes est généralement plus forte que dans les écorces de la tige et des branches. Il existe une tendance très-manifeste au développement, dans l'écorce de la racine, des alcaloïdes dextrogyres cinchonine et quinidine. Voici un tableau résultant des analyses faites par ce savant quinologiste sur les diverses écorces provenant d'un même pied de C. succirubra. Il donne la proportion relative des alcaloïdes dans ces écorces : sur 100 parties d'alcaloïdes on trouve.

	Branches	Tige	Racine	Fibres radicales
Quinine	23,5	20,02	11,5	13,0
Quinnidine	0,6	0,6	2,9	11,4
Cinchonidine	25,3	23,6	19,9	11,7
Cinchonine	19,4	32,8	47,3	46,3
Bases amorphes	31,2	22,8	18,4	17,2

La somme totale des alcaloïdes p. 100, est :

Pour les branches	3,3
Pour le tronc	5,5
Pour la racine	7,6
Pour les fibres radicales	2,0

M. de Vry a étudié de son côté cette question, il a recherché quels étaient les cinchonas qui contenaient le plus d'alcaloïdes dans l'écorce de la racine et par conséquent ceux auxquels le second mode de récolte pouvait être appliqué avec fruit. Les espèces sur lesquelles a porté le sujet de ses recherches sont le C. pahudiana de Java, dont il a pris huit échantillons d'écorces, de tronc et de racine, le C. pahudiana d'Ootacamund, le C. calisaya de Java et d'Ootacamund, le C. lancifolia de Java, le C. succirubra d'Ootacamund et le C. micrantha d'Ootacamund.

Le résultat de ses analyses qui ont porté sur dix-neuf échantillons, est qu'il existe une plus grande teneur en alcaloïdes dans l'ecorce de la racine dans quatorze échantillons et que dans cinq seulement la teneur est plus forte dans l'écorce de la tige. Une observation de M. de Vriy à laquelle on doit porter une grande attention est celle qui lui a prouvé que l'exploitation des racines ne présente plus aucun avantage pour les plants âgés de plus de deux ans.

Il sera donc bon dans un achat d'écorces de ne pas se fier à l'avantage que pourraient offrir les écorces de racines en partant de cette idée que ces dernières contiennent

plus d'alcaloïdes que les écorces de tronc ou de branches. Il sera donc utile d'en connaître l'âge et surtout d'en faire l'analyse préalablement.

Enfin le dernier procédé de récolte est l'abatage ou coupage qui a pour but de couper l'arbre à une petite hauteur au-dessus du sol. M. Markham dit qu'en voyageant dans les forêts de cinchonas de l'Amérique du Sud lors de son expédition, il a rencontré des milliers de souches d'arbres abattus et qu'il a toujours observé que de nouvelles pousses s'étaient produites et avaient donné en général des arbres convenablement proportionnés. Il raconte que, dans sa visite dans l'île de Ceylan à Hakgalle, il a pu examiner une souche d'un C. succirubra qui avait été abattu en avril 1864, de laquelle s'était développée entièrement en ligne droite une pousse qui avait une hauteur de 6 pieds (1m.,949) et un diamètre de 5 pouces (0m.,135), à proximité du sol. Le même fait s'était produit dans les Neilgherries et ces pousses pouvaient être coupées périodiquement, elles avaient de plus le grand avantage qu'on pouvait leur appliquer le moussage.

Ce procédé demande cependant beaucoup de soins et de précautions dans la protection des jeunes pousses; il est bon, pour les reproduire, d'abattre non pas les arbres en alternant, mais bien tout un espace, afin que l'arbre restant sur pied ne retire pas aux pousses qui croissent dans son voisinage, l'air et la lumière nécessaires à leur bonne venue. De plus, la pousse ne se produit pas toujours, et le tronc restant peut périr. Enfin, ce n'est qu'après une dixaine d'années que l'écorce peut être cueillie: ici, comme pour l'arrachage, des plantations régulières seraient donc nécessaires. Néanmoins, M. Howard conseille d'employer ce procédé sur les Cinchonas dont

la croissance est rapide. Il cite comme tel le C de Santa-Fé (Weddell).

On obtient par l'abatage deux sortes d'écorces : celles des branches et celles du tronc, auquel le moussage peut être appliqué. On obtient moins d'écorce que par l'arrachage. Ainsi, pour une égale plantation de C. succirubra âgé de 3 ans 1/2, l'arrachage a donné un tiers en plus d'écorces que l'abatage, et dans l'arrachage les écorces de racines entrent pour plus d'un quart dans la récolte totale ; mais si les sujets sont plus âgés, à 9 ans par exemple, les écorces de racine entrent pour moitié dans la récolte totale ; seulement, il faut se rappeler que M. de Vry a trouvé que ce n'était que dans les racines âgées de moins de 2 ans que la quantité totale d'alcaloïdes est plus forte que dans les écorces de la tige, considération de grande valeur. Le produit moyen en écorce sèche d'un arbre âgé de 8 ans est d'un kilogramme. Un arbre de C. Hasskarliana, âgé de 21 ans, en a donné 25 kilogrammes.

Il semble donc qu'un procédé mixte de récolte serait possible. D'abord, opérer le moussage tant que le sujet pourra le supporter en donnant toujours de bons résultats, et après lui l'abatage, qui donnera au bout de 8 ans environ une nouvelle pousse à laquelle de nouveau pourra être appliqué le moussage.

Une remarque très-intéressante signalée par M. Van Gorkom est que les écorces perdent beaucoup de leurs qualités à l'époque où les arbres sont en fleurs et en fruits. C'est là un fait grave, car aux Indes britanniques aussi bien qu'à Java, les Cinchonas semblent disposés à fleurir prématurément, et, à vrai dire, avant leur entier développement. Aussi conseille-t-il d'ébrancher les arbres qui veulent fleurir, espérant que les écorces pour-

ront recouvrer leur contenu normal de quinine pendant le temps qu'ils seront privés de leurs branches florifères.

Tels sont les procédés de récolte des écorces fébrifuges ; reste ensuite l'opération du séchage. Par la dessiccation, les écorces fraîches perdent :

Pour les écorces	de tronc	65,94
—	de branches	73,30
—	de racines	67,06

On voit que la perte est différente pour chaque écorce ; le rendement est en moyenne de 33 p. 100 ; de plus, cette perte peut varier avec l'époque de l'année à laquelle a eu lieu la récolte. Le meilleur mois pour cueillir les écorces est le mois de février ; à cette époque, l'écorce est généralement mûre. L'écorce fraîche contient une plus grande quantité d'alcaloïdes que l'écorce sèche, mais la différence est peu importante.

Le séchage au soleil est un mauvais moyen ; il est préférable pour la teneur en alcaloïdes que cette opération se fasse très-promptement à l'aide de fours. Des expériences ont prouvé que le soleil amène la décomposition de la quinine, et qu'en revanche les écorces séchées ainsi contenaient plus de quinidine.

M. Van Gorkom a remarqué que les écorces séchées à l'ombre donnaient proportionnellement plus de sulfate de quinine que les mêmes écorces desséchées au soleil, et qu'en outre elles ne donnent pas de quinoïdine (1).

Par la dessiccationl'écorce se colore peu à peu ; cette coloration paraît due à l'action de la lumière, sinon de l'air sur l'écorce et à la transformation de l'acide cincho-

(1) Procès-verbaux de la Société d'acclimatation, 1869.

tannique en rouge cinchonique. La coloration varie avec la durée d'exposition au soleil. Les diverses colorations des quinquinas ne seraient qu'accidentelles, et la couleur rouge, par exemple, ne serait nullement propre à une seule espèce ; elle dépend de l'exposition du sol et du mode de dessiccation. (Weddell.)

A l'action de la lumière vient s'ajouter celle de la chaleur. Celle-ci, en effet, transforme les principes des cinchonas en matières résineuses et colorantes qui forment la majeure partie de la quinoïdine du commerce.

Voici quelques résultats obtenus par M. Carles, concernant l'action de la lumière sur les quinquinas. Il a exposé pendant le mois d'août de la poudre de quinquina jaune et après ce temps, il a fait l'analyse de cette poudre, comparativement à un échantillon normal. Il a d'abord constaté que la première poudre avait bruni et donnait par macération dans l'eau des liqueurs plus colorées.

L'analyse a donné :

		1er essai,	2e essai.
Poudre insolée	sulfate de quinine (difficile à cristalliser, jaune)	26,30	25,80
	alcalis des eaux mères précipité et secs	19,55	20,20
Poudre normale	sulfate de quinine cristallisé	30,10	30,85
	alcalis des eaux mères précipité, et secs.	10,75	18,85

Cette action de la lumière a lieu également sur la quinine elle-même à l'état pur et à l'état de sel.

M. Pasteur a constaté que sous l'influence de la lumière une partie de la quinine déviant à gauche se tranformait en quicinine, déviant à droite, comme cela avait lieu sous l'influence d'une température de 120° à 130° (1).

D'autres recherches ont établi depuis qu'à la tempéra-

(1) Pasteur. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, t. XXXVII, p. 110.

ture ordinaire, et même à 60° la chaleur n'est pour rien dans la transformation, et que la lumière seule agit (1). De là l'utilité du moussage qui, mettant l'écorce à l'abri de la lumière, empêchera cette transformation.

On voit donc que dans quelque condition que se trouve l'alcaloïde, soit à l'état de pureté, soit dans l'intérieur de l'écorce morte, la lumière agit toujours sur lui. Il en est de même pendant sa formation dans l'écorce vivante (2). C'est sur la remarque qu'une lumière trop vive gênait l'élaboration des sucs, que M. Mac Ivor recouvrit de mousse l'écorce du tronc et des branches de cinchonas. (On admet que plus une écorce est recouverte de corps étrangers, plus elle est active.)

L'explication qu'en donne M. Mac Ivor est que la quinine et les autres alcaloïdes se produiraient d'abord dans les feuilles par l'action de l'air et de la lumière sur la sève et sur les sucs de la plante, en même temps que les feuilles accompliraient leur fonction habituelle d'élaborer la séve ou les sucs de la plante. Les alcaloïdes se trouveraient à l'état de combinaison intime avec les éléments de la séve, acide quinovique, etc., et, sous cette forme, seraient emportés par la sève descendante et déposés dans l'écorce, toutefois à un état très-grand d'impureté dans le liber ou écorce interne, mais à mesure que le liber se changerait en tissu cellulaire, la quinine alcaloïde qui serait le composé le plus stable se produirait à l'état de pureté, sous lequel il serait en outre facile à séparer des autres principes de l'écorce. Nous donnons cette théorie sous toute réserve.

(1) Chastaing. Ann. de chimie et de physique, 5e série, juin 1877, et thèse 1878.

(2) Companion to the botanical Magazine, n° 8, p. 241.

D'après cette théorie, ce sont les feuilles qui élaborent les alcaloïdes et l'écorce qui est leur dépôt, si à cet endroit on les soustrait à l'altération produite par la lumière au moyen du moussage, l'accumulation des alcaloïdes ira sans cesse en croissant.

Il résulte donc de ces observations que pour obtenir un rendement plus fort en quinine et conserver cet alcaloïde, soit extrait de ses écorces, soit qu'il s'y trouve encore renfermé, il faut le mettre à l'abri de la trop grande lumière solaire et de la chaleur trop forte.

Répartition des alcaloïdes dans les diverses parties de l'écorce.

Nous avons vu que M. Mac Ivor admettait la formation des alcaloïdes dans les feuilles et leur transport ultérieur dans l'écorce par la séve descendante. Mais quelle est la partie de l'écorce dans laquelle se déposent de préférence les alcaloïdes ? Les opinions sont différentes à cet égard.

M. Weddell (1) conclut que la quinine a de préférence son siége dans le liber, ou plus exactement dans le tissu cellulaire interposé aux fibres du liber. C'est-à-dire dans dans l'écorce interne ; c'est aussi l'opinion de Karsten. M. Weddell plaçait la cinchonine dans les couches plus extérieures.

Les expériences faites à ce sujet par M. Howard (2) lui donnèrent un résultat contraire. Ayant pris une écorce de cinchona, il la divisa en deux parties, l'une correspondant à l'extérieur formée de la couche cellulaire et de

(1) Histoire naturelle des quinquinas. Paris, 1849.
(2) Microscopical observations, p. 4-5.

quelques fibres corticales ; l'autre correspondant à l'intérieur et composée des couches du liber. Il analysa ces deux parties et il obtint :

Pour la partie externe : quinine 1,18 ; cinchonine 1,02.
Pour la partie interne : quinine 0,00 ; cinchonine 0,93

Il répéta plusieurs fois ses expériences sur divers échantillons et il put en déduire que non-seulement le siége de la quinine était dans les parties extérieures, mais encore que ces parties contenaient une bien plus forte proportion de cinchonine que la couche interne.

En 1875, M. Carles (1) sur huit échantillons différents obtenait des résultats à l'appui de ceux de M. Howard ; on trouve dans sa thèse un tableau qui montre que la quinine est en proportion beaucoup plus élevée dans les couches du périderme ou partie externe, que dans les couches libériennes ou partie interne, et de plus ayant fait l'analyse des couches intermédiaires à celle-ci, il en déduit que la proportion de quinine diminue presque régulièrement de l'extérieur à l'intérieur. Nous donnerons plus loin les résultats de ces essais.

Enfin M. C. Bernard a présenté à la Commission générale une série d'analyses d'écorces de quinquina récoltées au jardin du gouvernement à Curepipe (2), analyses qui viennent corroborer l'opinion de MM. Howard et P. Carles et desquelles il tire la conclusion suivante : « A l'égard du siége des alcaloïdes dans les écorces les chiffres obtenus viennent confirmer les observations de MM. Howard et P. Carles à l'encontre de celles de Weddel et Karsten.

Cette question a été soulevée de nouveau dans la réu-

(1) Carles. Thèse École de pharmacie, 1875.
(2) Cernenn, Journal de Maurice (juillet 1874).

nion cinchonologique d'Amsterdam où M. Kerner a produit le résultat d'expériences qui tendaient à troubler

	ÉCORCES entières.	COUCHE péridermique.	COUCHE intermédiaire.	COUCHE libérienne.
Ecorces de Succirubra.				
Quinine................	10.60	19.60	12.00	6.40
Cinchonine............	34.76	17.00	11.10	10.00
TOTAL des alcaloïdes.	45.40	36.60	23.20	16.40
Ecorces de Calisaya.				
Quinine................	17.70	20.70	»	14.40
Cinchonine............	4.80	4.40	»	3.60

quelque peu l'accord qui paraissait complètement établi. M. Kerner affirme avoir trouvé dans le périderme d'écorces épaisses de Calisaya une proportion relative de cinchonine, plus forte que dans les autres zones qui contiendraient, au contraire, plus de quinine. Il y a donc. dit M. Planchon (2), un point à élucider avant de rejeter complètement l'opinion primitivement émise par Weddel et soutenue par M. Karsten.

(1) Journal de pharmacie et chimie, septembre 1877.

Répartition des alcaloïdes dans les différentes parties de la plante.

Nous avons vu que l'on trouvait des alcaloïdes dans les écorces, soit de la tige, soit des branches, soit des racines. On a également cherché si les feuilles, les fleurs, les fruits et le bois n'en contenaient pas également. Voici les résultats auxquels on est arrivé :

Feuilles. — L'analyse des feuilles a été faite par MM. Howard et J. de Vry, qui y ont constaté la présence d'une certaine quantité d'alcaloïdes en combinaison très-intime avec la matière colorante. M. Carles ayant fait des essais sur les feuilles d'un cinchona dont les écorces renfermaient 12 pour 1000 d'alcaloïdes (quinine et chinchonine) n'y a pas trouvé trace d'alcaloïde. Cependant les feuilles ont une certaine valeur thérapeutique, Comme nous l'avons déjà dit, M. Mac Ivor attribue aux feuilles le pouvoir de former la quinine, mais celle-ci est emportée par la séve descendante. La feuille ne serait donc que très-peu de temps en possession d'alcaloïdes, et encore ces alcaloïdes se trouveraient-ils dans un état très-grand d'impureté ou d'imperfection, puisqu'ils seraient là pour ainsi dire à l'état de formation.

Fleurs. — Les fleurs ont une odeur très-suave et un goût légèrement amer; mais, tandis que l'eau bouillante se charge du parfum et donne une boisson agréable, elle ne s'en approprie pas l'amertune. Les alcaloïdes n'existent donc pas dans les fleurs.

Fruits. — Les fruits sont, pour ainsi dire, sans amer-

tume; M. Carles (1) les a trouvés tout à fait exempts d'alcaloïdes.

Bois. — Le bois est fort pauvre en alcaloïdes. Voici les résultats obtenus par M. Carles sur deux échantillons :

1° Cinchona ovata. Couches péridermiques 1,17 p. 1000 d'alcaloïdes ;

Couches libériennes. , . 0,4

Aubier. 0,00

2° C. succirubra : Couche s de la circonférence du tronc . . . . 0,7 p. 1000 d'alcaloïdes ; couches internes, traces.

(1) Carles. Thèse école de pharmacie, 1874.

PARTIE ANALYTIQUE.

La composition des écorces de quinquina est très-complexe et varie beaucoup d'une écorce à l'autre ; les divers principes qui s'y rencontrent communément et les mieux étudiés sont la quinine et ses alcaloïdes isomériques : quinidine et quinicine ; la cinchonine et ses alcaloïdes isomériques : cinchonidine, cinchonicine (1) ; l'acide quinique, l'acide quinotannique (faisant partie du mélange astringent, nommé rouge cinchonique soluble), le rouge cinchonique proprement dit, des matières colorantes non-astringentes, des principes gras, des matières résineuses et balsamiques de l'amidon, des principes gommeux, de la cellulose, du ligueux, des principes minéraux (fer) et en particulier des sels calciques.

Les alcaloïdes des quinquinas et les matières astringentes qui les accompagnent sont avec le fer les seules substances auxquelles ces écorces empruntent leur activité.

Nous ne nous occuperons ici que des quatre alcaloïdes dont nous ne donnerons que les propriétés qui nous seront utiles pour leur extraction et leur dosage, propriétés que nous avons rassemblées dans un tableau synoptique.

(1) Landrin. Thèse, mars 1877.

Tableau synoptique des principaux caractères des quatre alcaloïdes des quinquinas.

	ALCALOIDES.	FORMULE.	POUVOIR ROTATOIRE moléculaire pour un tube de 22 c. en solution alcoolique.	POUVOIR ROTATOIRE dans SO^4H dilué.	SOLUBILITÉ (1). EAU,	EAU,	ALCOOL.	ALCOOL.	ÉTHER PUR.	CHLOROFORME.	CHLORE et AMMONIAQ.	IODURE de POTASS.	SEL de SEIGNETTE.	FLUORESCENCE.	FUSION.
LÉVOGYRES.	*Quinine.* Pelletier et Caventou. 1820	$C^{40}H^{24}Az^2O^4$	$-162°,12$	$-295°,68$	à 15° $\frac{1}{2024}$	bouillante. $\frac{1}{760}$	à 15° $\frac{1}{33}$	»	à 15° $\frac{1}{22.632}$	à 15° $\frac{1}{1.9259}$	coloration vert émeraude.	Rien.	Précipité.	Très-marquée.	120°
LÉVOGYRES.	*Cinchonidine.* Winckler.	$C^{40}H^{24}Az^2O^2$	$-110°,60$	$-200°,83$	à 17° $\frac{1}{2180}$	bouillante. $\frac{1}{1856}$	à 15° $\frac{1}{178}$	à 79° $\frac{1}{43}$	à 15° $\frac{1}{378}$	à 15° $\frac{1}{268}$	Coloration faible	Rien.	Précipité.	Marquée.	150°
DEXTRGYRES.	*Quinidine.* Henri et Delondre. 1833	$C^{40}H^{24}Az^2O^4$	$+243°,94$	$+308°,17$	à 15° $\frac{1}{1500}$	bouillante $\frac{1}{750}$	à 15° $\frac{1}{45}$	à 79° $\frac{1}{4}$	à 15° $\frac{1}{90}$	»	coloration vert émeraude.	Précipité.	Rien.	Très-marquée.	160°
DEXTRGYRES.	*Cinchonine.* Gomez. 1810	$C^{40}H^{24}Az^2O^2$	$+212°,96$	$+242°,19$	à 0° $\frac{1}{3810}$	à 90°. $\frac{1}{2500}$	»	à 79° $\frac{3}{100}$	à 20° $\frac{1}{371}$	à 15° $\frac{1}{40}$	Rien.	Rien.	Rien.	Rien.	165° (2)

(1) La solubilité a été empruntée à des auteurs différents.

(2) La cinchonine se volatilise à | : 220°.

Outre ces alcaloïdes, on en a trouvé dans certains quinquinas divers autres ; nous ne ferons que les citer pour mémoire : Aricine identique à la cinchovatine, $C^{46}H^{26}Az^2O^8$ (Pelletier et Coriol) ; Quinamine $C^{40}H^{26}Az^2O^4$ (Hesse) ; Cousconine (Hesse) ; Paricine Paytine (Winckler).

Divers procédés ont été successivement mis en pratique pour le dosage des écorces de quinquina. Nous renvoyons pour leur étude et leur discussion à la thèse de M. Landrin (1), car il serait trop long de les passer tous en revue. Nous nous contenterons de ne parler que des trois principaux.

Procédé Glénard et Guillermond. — Le quinquina additionné de chaux et transformé en mélange quino-calcaire est traité par l'éther pur après avoir été desséché. Les alcaloïdes dissous dans l'éther sont agités avec une solution titrée d'acide oxalique. Le dosage acide fait avant et après avec une solution alcaline titrée donne la la proportion de quinine. On admet dans ce procédé que seule la quinine se dissout dans l'éther, mais l'alcaloïde amorphe y est aussi très-soluble. De plus l'addition de l'alcali à la liqueur acide que l'on titre la seconde fois met en liberté de la quinine qui se dissout dans l'éther en présence duquel on opère, deux causes d'erreur qui font que ce procédé doit être absolument abandonné.

Procédé Carles modifié par M. Baudrimont. Ce procédé est plus usité et donne de très-bons résultats : on épuise le mélange quino-calcaire au moyen du chloroforme dans un digesteur à épuisement continu. On agite ensuite ce chloroforme chargé de tous les alcaloïdes avec une liqueur acide titrée, on fait un dosage acidimétrique avant et après, et la différence donne par une proportion la totalité des alcaloïdes.

La liqueur aqueuse est ensuite saturée exactement par l'ammoniaque à l'ébullition et après concentration, le sulfate de quinine cristallise ; on le lave et on le pèse. Les autres alcaloïdes restent dans les eaux-mères.

Procédé de M. de Vry (1). — Il consiste d'abord à isoler du quinquina soumis à l'essai les alcaloïdes mixtes qu'il contient. Pour cela, on mélange 100 grammes d'écorce pulvérisée à 25 grammes de chaux éteinte, puis on en fait une pâte qu'on dessèche au bain-marie. On place le produit desséché dans un matras ; on lui ajoute 1 kilogr. d'alcool à 94° ; on porte à l'ébullition au moyen du bain-marie ; puis on laisse refroidir et déposer. Alors on décante le liquide clair, et on traite le marc à deux reprises différentes, par 500 grammes chaque fois de nouvel alcool bouillant. Toutes ses liqueurs sont ensuite additionnées d'un léger excès d'acide sulfurique; puis on les filtre et on les distille jusqu'à ce qu'elles laissent un résidu de 300 grammes environ. Alors on les verse dans une capsule en porcelaine qu'on chauffe au bain-marie pour achever d'évaporer l'alcool ; on laisse refroidir, on filtre et on lave tant que la liqueur qui passe reste capable de blanchir par addition de soude caustique. Lorsqu'elle cesse de le faire, on lui ajoute un excès de soude caustique à 36° Baumé, jusqu'à la réaction bien alcaline au tournesol. Il en résulte un abondant dépôt blanchâtre, floconneux, résinoïde, qu'on recueille sur un filtre et qu'on lave jusqu'à ce que les eaux de lavage commencent à acquérir une légère amertume.

Il suffit de sécher ensuite ce précipité et de le peser ; il constitue les alcaloïdes mixtes de M. Vry. En y sup-

(1) Extrait du Dictionnaire des falsifications de MM. Chevalier et Baudrimont.

posant l'existence simultanée des cinq alcaloïdes des quinquinas, qui se classent en quinine et cinchonidine, toutes deux lévogyres; puis en quinidine, quinoïdine et cinchonine qui sont destrogyres, voici comment M. de Vry opère leur séparation et leur dosage (1).

Les alcaloïdes mixtes ou amorphes sont traités à froid par dix fois leur poids d'éther pur, dans un flacon à l'émeri. Après avoir agité fortement le mélange, on l'abandonne à lui-même pendant vingt-quatre heures. On filtre alors le liquide qui entraîne en dissolution la quinine, tandis que les trois autres bases restent indissoutes à la surface du filtre. On les lave à l'éther pur et on sèche le produit.

A. *Partie soluble.* — On évapore à siccité et au bain-marie toutes les liqueurs éthérées. On reprend le résidu solide par dix fois son poids d'alcool à 85°, acidulé par 1/20e d'acide sulfurique monohydraté. Puis on ajoute avec mesure aux liqueurs claires, qu'on agite vivement, une solution alcoolique d'iode qui transforme en sulfate d'iodoquinine ou hérapatite la quinine déjà salifiée. Il en résulte un précipité rouge brunâtre qu'on laisse se déposer pendant vingt-quatre heures. On le recueille

(1) M. de Vry attribue une importance capitale au signe du pouvoir rotatoire présenté par les alcaloïdes mixtes extraits d'un quinquina quelconque. Voici, à ce sujet, ses propres paroles :

« Quant à la valeur pratique de l'application du pouvoir rotatoire, j'en suis tellement convaincu que, si j'étais fabricant de sulfate de quinine, je n'achèterais jamais de quinquinas dont les alcaloïdes mixtes posséderaient un pouvoir rotatoire vers la droite : et je m'efforcerais, en comparant, pendant quelque temps, les résultats de ma fabrication, avec les pouvoirs rotatoires observés, de construire un tableau qui pourrait me guider dans mes achats d'écorces. »

alors sur un filtre ; on le lave à l'alcool absolu ; puis on le dessèche à l'étuve à 100°, et on le pèse : une partie d'hérapatite ainsi séchée contient 0,565 de quinine pure.

Les eaux mères sont ensuite additionnées d'une solution alcoolique d'acide sulfureux jusqu'à leur complète décoloration, puisque cet acide transforme, en présence de l'eau, l'iode en acide iodhydrique. On neutralise ces nouvelles liqueurs par de la soude caustique en léger excès; on en chasse l'alcool par évaporation et on lave alors à l'eau le résidu qui laisse à l'état insoluble l'alcaloïde amorphe ou quinoïdine de M. de Vry.

B. *Partie insoluble dans l'éther.* — Les alcaloïdes insolubles sont convertis en sulfates solubles, en les délayant dans quarante fois leur poids d'eau chaude, à laquelle on ajoute peu à peu assez d'acide sulfurique pour tout dissoudre, tout en laissant la liqueur légèrement alcaline. On la traite alors par une solution concentrée de sel de Seignette ou de tartrate neutre de soude. Après avoir agité le mélange, on l'abandonne à lui-même pendant vingt-quatre heures ; il dépose ainsi du tartrate de cinchonidine, à peine soluble, que l'on recueille sur un filtre, qu'on lave suffisamment, qu'on sèche et qu'on pèse : une partie de ce sel correspond à 0,804 (1) de cinchonidine.

Les eaux mères n'étant pas trop étendues, on les agite fortement avec une solution d'iodure de potassium ; on voit se former par là un précipité blanc grenu, cristallin d'iodhydrate de quinidine ; on le recuille, on le lave, puis on le sèche et on le pèse ; une partie de ce sel renferme 0,718 de quinidine anhydre.

(1) Ce coefficient, pas plus que le suivant, relatif à quinine, n'est exact et ne correspond pas à la formule.

Il ne reste plus alors qu'à précipiter les dernières eaux mères par de la soude caustique, ce qui donne enfin la cinchonine.

Tel est le procédé de M. de Vry, procédé qui permet d'isoler les uns des autres les alcaloïdes des quinquinas et de les doser ; mais il exige un temps assez considérable, et il va peut-être au delà des besoins du commerce auquel suffit le dosage de la quinine, surtout à l'état de sulfate cristallisable.

Les quatre alcaloïdes principaux des quinquinas, les seuls dont nous nous occuperons, ont la propriété d'agir sur la lumière polarisée, les uns à gauche, les autres à droite, et avec des intensités différentes, que les dissolvants neutres peuvent modifier diversement. Cette propriété, découverte par M. Bouchardat (1), notre maître, auteur de travaux quinologiques si remarquables, et étudiée surtout par lui pour la quinine et la cinchonine et divers autres alcoloïdes, peut être appliquée à caractériser des composés qui se rencontrent en quantités diverses dans les mêmes écorces, et même à les doser.

En étudiant les travaux nombreux déjà parus, on est frappé toutefois par les différences considérables que présentent les pouvoirs rotatoires déterminés par les savants qui se sont occupés de cette question. Ainsi, pour citer quelques exemples, M. Bouchardat (*loco citato*) assigne à la quinine en solution alcoolique, et pour la température de 22°5, le chiffre $\alpha_j = - 121^{\circ}728$; en solution dans l'acide sulfurique dilué, $\alpha_j = - 147^{\circ}740$.

M. G. Bouchardat (2) donne pour la valeur du pouvoir rotatoire de la quinine en solution dans l'acide sulfurique étendu : — 270°7.

(1) Annales de physique et de chimie, t. IX, 3e série, page 219 et 220.
(2) Bulletin de la Société chimique, t. XX, page 19.

Pour la cinchonine, les variations sont encore de même ordre. M. Bouchardat (*loco citato*) arrive par ses expériences aux chiffres suivants :

Cinchonine en solution alcoolique : $\alpha j = + 137°54$; cinchonine en solution dans l'acide sulfurique dilué : $\alpha j = + 199°$. M. G. Bouchardat, pour la cinchonine en solution acide légère d'acide sulfurique, et à 19°, donne : $\alpha j = + 256°5$.

Pour la quinidine et la cinchonidine, nous trouverions des différences aussi considérables en prenant les chiffres soit de M. Pasteur (1), soit ceux de Leers (2), ceux de Hesse (3), de Oudemans (4), de De Vry et Alluard (5). Les circonstances dans lesquelles les déterminations polarimétriques ont été faites ne sont pas toujours les mêmes, et certaines variations peuvent ainsi être expliquées, mais nous pensons que la plupart tiennent à la pureté plus ou moins grande des produits, et nous prouverons plus loin que de faibles proportions de cinchonidine, et surtout de quinidine, font beaucoup diminuer le pouvoir rotatoire, l'évogyre de la quinine, et que la cinchonine a son pouvoir rotatoire augmenté par la quinidine, dont il est très-difficile de la débarrasser. Nous avons commencé par préparer les quatre alcaloïdes dans des conditions de pureté aussi parfaite que possible, et les matières premières employées ont été les sulfates basiques qu'il est facile de se procurer chez les fabricants de sulfate de quinine, sulfates qui, malgré leur cristallisation et leur blancheur, sont tous des mélanges en proportions variables des uns et des autres.

(1) Comptes-rendus de l'Académie des sciences, t. XXXVI et XXXVIII.
(2) Annales de physique et de chimie, t. XXXVI, 1re série.
(3) Archives néerlandaises, t. XLVI.
(4) Bulletin de la Société chimique, t. XX, p. 19.
(5) Journal de pharmacie, 3e série, t. XLVI, p. 192.

Le sulfate de quinine le plus pur du commerce renferme environ 5 à 6 p. 100 d'un mélange de sulfate de quinidine, et surtout de cinchonidine. Pour le purifier, il faut : le faire recristalliser à deux ou trois reprises dans de grandes quantités d'eau distillée, bouillie et complètement neutre aux papiers réactifs. Les eaux mères retiennent les autres sulfates beaucoup plus solubles, et il sera dit plus loin comment on peut y déceler leur présence. Le sulfate basique de quinine est séché à l'air libre, puis sur l'acide sulfurique, et, dans cet état, de nouvelles cristallisations ne modifient plus son pouvoir rotatoire, qui a atteint un maximum qu'il était loin de posséder avant ces opérations. Le sulfate basique de quinine, ainsi préparé, redissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique, et précipité par l'ammoniaque, donne la quinine, qui est lavée è l'eau distillée et séchée.

Le sulfate de cinchonidine du commerce doit être soumis à une première cristallisation dans l'eau distillée bouillante, neutre, et les premiers cristaux qui se produisent par le refroidissement sont mis de côté, car ils contiennent du sulfate de quinine.

Les eaux mères retiennent en solution une quantité relativement considérable de sulfate de cinchonidine qu'on évapore et qu'on fait cristalliser. Cette deuxième cristallisation sert à la préparation de la cinchonidine. A cet effet, le sulfate est redissous dans l'eau distillée bouillante, et on ajoute environ poids égal de sel de Seignette. la cinchonidine passe à l'état de tartrate de cinchonidine tandis que la quinidine et la cinchonine restent en solution. Le tartrate de cinchonidine, lavé à l'eau distillée froide, est redissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique et la solution est précipitée par l'ammoniaque; la cinchonidine amorphe lavée et séchée à l'air et sur l'acide sul-

furique peut être transformée en sulfate basique ; elle n'offre plus alors, quel que soit le nombre de cristallisations auxquelles on soumet ce sel, de variation dans le pouvoir rotatoire. Malgré ces traitements divers la cinchonidine que nous avons préparée conserve une certaine fluorescence en solution acide.

Le sulfate basique de quinidine du commerce est redissout dans l'eau bouillante et les premiers parties cristallisées sont mises de côté : elles contiennent la majeure partie de sulfate de quinine et de cinchonidine qu'il contient : les eaux mères évaporées cristallisent, et fournissent du sulfate basique de quinidine qui est lavé avec un peu d'eau froide et redissous dans l'eau bouillante : on ajoute environ poids égal d'iodure de potassium bien neutre, et par le refroidissement il cristallise de l'iodhydrate de quinidine, la cinchonidine qui pouvait exister reste tout entière dans les eaux mères. L'iodhydrate dissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique est précipité par l'ammoniaque et la quinidine amorphe est lavée à grande eau et séchée. Retransformée en sulfate neutre elle doit avoir un pouvoir rotatoire fixe.

Le sulfate de cinchonine du commerce est dissous dans l'eau distillée bouillante et les premières parties cristallisées par le refroidissement sont mises de côté ; les eaux mères sont additionnées d'iodure de potassium qui sépare la quinidine. La liqueur d'où l'iodhydrate de quinidine s'est précipitée est additionnée d'ammoniaque. La cinchonine précipitée est lavée à l'eau distillée et séchée ; puis on pratique sur cette cinchonine de nouveaux lavages méthodiques avec de l'éther à 65° ; la partie insoluble dans l'éther est transformée en sulfate basique qu'on fait cristalliser de nouveau dans l'eau distillée. Ainsi préparé le sulfate de cinchonine et la cinchonine

qu'on fait cristalliser de nouveau dans l'eau distillée. Ainsi préparé le sulfate de cinchonine et la cinchonine qu'on en précipite offrent un pouvoir rotatoire constant, soit qu'on le détermine avec les premières portions cristallisées, soit avec les dernières; s'il en était autrement la purification ne serait pas complète.

Nous n'avons pas fait cristalliser les alcaloïdes parce que la forme amorphe et pulvérulente se prête mieux au lavage et à la dessiccation et nous voulions limiter nos expériences à celles nécessaires à la détermination et au dosage par le polarimètre.

Les sulfates dits neutres et qui sont en réalité les sulfates basiques offrent après cristallisation et dessiccation sur l'acide sulfurique des aspects différents que l'on saisit bien en les plaçant à côté les uns des autres; mais les caractères physiques ne doivent pas nous arrêter, et d'ailleurs la grosseur et l'apparence des cristaux peuvent varier avec les quantités cristallisées et le refroidissement plus ou moins lent des liqueurs. Ces sulfates présentent, étant cristallisés comme nous l'avons dit, les formules et compositions suivantes :

Le sulfate de quinine basique : $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4},SO^{4}.H,7HO$, équivalent égal à : 436, renfermant 74.31 p. 100 de quinine $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4}$ dont l'équivalent est égal à 324.

Le sulfate de quinidine basique : $C^{40}H^{24}Az^{2}O.^{4}SO^{4}H.HO$, équivalent égal à : 382 renfermant 84,81 p. 100 de quinidine $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4}$ dont l'équivalent est égal à 324.

Le sulfate de cinchonine basique $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{2}.SO^{4}H.HO$ dont l'équivalent égal à : 366 renfermant 84,15 p. 100 de cinchonine $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{2}$, dont l'équivalent est égal à : 308.

Le sulf. de cinchonidine basique $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{2}.SO^{4}H.HO$ dont l'équivalent est égal à : 366 contenant 84.15 de cin-

chonidine, dont l'équivalent $C^{40}H^{24}Az^2O^2$ est égal à : 308.

L'iodhydrate de quinidine $C^{40}H^{24}Az^2O^4HI$ dont l'équivalent est égal à 452 et qui renferme 71,68 p. 100 de quinidine.

Le tartrate de cinchonidine $C^{40}H^{24}Az^2O^2,C^8H^6O^{12},2HO$ l'équivalent est égal à : 476 et qui renferme 64,70 p. 100 de cinchonidine.

Nous nous sommes servi pour nos expériences du polarimètre de Laurent dont nous n'avons pas à donner la description. La graduation est indiquée soit en degrés d'angle, soit en degrés saccharimétriques et comme celle-ci est la seule qui existe sur certains modèles d'instruments, nous avons cru devoir la donner surtout dans nos expériences analytiques. Il serait facile de convertir l'un dans l'autre, car : 1° saccharimétrique correspond sensiblement à 0°13′ de déviation angulaire. En opérant dans l'obscurité, en s'entourant de la précaution de toujours placer les tubes dans la même position pour éviter les légères défectuosités provenant des viroles métalliques ou des supports, on arrive à pouvoir faire les observations avec une approximation d'angle de 2′ ou de 2 à 3 dixièmes de degré saccharimétrique. Les chiffres que nous donnons plus loin proviennent de plusieurs lectures, qui ne sont considérées comme bonnes que lorsqu'elles ne varient que dans les limites d'approximation que nous venons d'indiquer. La longueur du tube le plus fréquemment employé est de 22 centimètres, portant un tube latéral dans lequel se place le thermomètre au moment de l'observation.

Les pesées ont été faites avec la nouvelle balance de précision de Colot et toujours par la méthode des doubles pesées. Les volumes étaient mesurés dans des ballons jaugés et vérifiés. Les pouvoirs rotatoires moléculaires

calculés d'après la formule $\frac{\alpha}{D} = \frac{a \times v}{l \times P}$ dans laquelle a est la déviation angulaire observée, v le volume total, exprimé en centimètres cubes, occupé par un poids P exprimé en grammes de substance active dissoute, l la longueur du tube exprimée en décimètres, cette longueur étant l'unité.

Nous avons fait nos expériences d'une manière semblable pour les quatre alcaloïdes et leurs sulfates basiques préparés ainsi qu'il a été dit plus haut, et, pour éviter les répétitions, nous indiquerons la marche suivie une fois pour toutes. Nous pesons exactement un gramme de sulfate basique et sa dissolution est faite dans un ballon jaugé de 50 cc., au moyen d'eau acidulée d'acide sulfurique dans la proportion de 20 centimètres cubes d'acide à 66° pour faire le volume d'un litre. Cette quantité d'acide correspond sensiblement à 3 grammes p. 100 d'acide sulfurique supposé anhydre. Cette solution est examinée au polarimètre, et le chiffre inscrit est celui qui est obtenu après plusieurs lectures, ne différant pas au maximum de deux dixièmes de degré saccharimétrique ou de deux minutes d'angle. Un thermomètre plongé dans la liqueur indique la température au moment de l'observation. Sur chacune des solutions effectuées il a été prélevé 25 centimètres cubes, qui ont été étendus d'eau acidulée par l'acide sulfurique de façon à obtenir des solutions conte-nant 1 p. 100, 1 p. 200 et successivement jusqu'à 1 gramme pour un volume de 3,200 cc. Pour les sulfates de quinine et de quinidine les solutions à 1 gramme pour 6,400 cc. donnent une déviation appréciable et avec un tube de 50 centimètres elle atteint pour le sulfate de quinine une valeur de 14′; or, en tenant compte d'une erreur possible de 1 à 2′ les déviations ob-

servées diminuent proportionnellement au degré de dilution. Ainsi, une dissolution de sulfate basique de quinine à 2 grammes p. 100 ayant une déviation égale à — 9° 40′, la dissolution à 1 gramme pour 3,200 a une déviation de 9′ soit une déviation soixante-quatre fois moins forte à une fraction insignifiante près. Nous pouvons conclure pour les quatre sulfates que la dilution dans des proportions très-étendues et en solution dans l'eau légèrement acidulée par l'acide sulfurique n'a pas d'influence sur la valeur du pouvoir rotatoire. La proportion d'acide sulfurique peut varier ainsi que nous nous en sommes assuré depuis 5 p. 100 jusqu'à 0,5 p. 100 sans avoir une influence appréciable sur la déviation.

Les solutions alcooliques des divers alcaloïdes ont été faites au moyen de l'alcool à 90° et dans les proportions variant depuis 2 grammes pour 100 cc. jusqu'à 2 grammes pour 4,000 cc. ; dans ce cas encore et pour les quatre alcaloïdes la valeur de la déviation décroît proportionnellement à l'augmentation du volume, le poids étant constant.

	POIDS.	VOLUME de la solution.	TEMPÉRAT.	DÉVIATIONS observées pour un tube de 22 c. en solutions	
				alcoolique.	chlorof.
Quinine.....	1 gr.	100 cc.	24°	— 3° 34′	— 2° 24′
Cinchonidine.	1 gr.	100 cc.	24°	— 2° 26′	— 1° 44′
Cinchonine. .	1 gr.	100 cc.	20°	+ 4° 40′	+ 4° 28′
Quinidine....	1 gr.	100 cc.	21°	+ 5° 22′	+ 4° 17′

Nous avons examiné également les déviations produites par les solutions chloroformiques des quatre alcaloïdes. Malgré tout le soin apporté, il est difficile d'éviter l'évaporation sensible du chloroforme : toutefois, et quoique les déviations observées ne doivent pas être utilisées pour nos analyses, nous avons dans le tableau ci-dessus (page 52), donné les chiffres trouvés.

Voici les résultats obtenus pour les sulfates en solution dans l'acide sulfurique dilué au titre indiqué.

SULFATE basique de :	POIDS du SULFATE.	POIDS de L'ALCALOID.	VOLUME dans lequel il est dissous.	TEMPÉR.	DÉVIATION observée avec un tube de 22 c.
Quinine......	1 gr.	0 gr. 7431	100 cc.	16°	— 4°,5′
Cinchonidine.	1 gr.	0 gr. 8415	100 cc.	19°	— 3° 44′
Cinchonine...	1 gr.	0 gr. 8415	100 cc.	24°	+ 4° 29
Quinidine....	1 gr.	0 gr. 8481	100 cc.	18°	+ 1° 45′

Ces tableaux montrent qu'un même poids d'alcaloïde dissous dans l'alcool ou le chloroforme n'imprime pas à la lumière polarisée la même déviation, ce dernier dissolvant quoique neutre l'augmentant sensiblement, sauf pour la cinchonine où la différence est peu sensible. En solution dans l'acide sulfuriqus étendu, les déviations polarimétriques d'un même poids d'alcaloïde subissent une augmentation sensible. Nous n'avons pas étudié l'influence de la température dont la valeur modifie le pouvoir rotatoire en l'augmentant légèrement. Mais nous nous sommes assuré que pour des températures

comprises entre 16° et 24° et pour les solutions des sulfates ci-dessus la variation n'était pas appréciable, même pour une longueur de 50 centimètres. Si nous calculons le pouvoir rotatoire d'après la formule et les données ci-dessus nous trouvons les chiffres suivants : Alcaloïdes lévogyres en solutions alcoolique à 90°.

Quinine : $\alpha_D = -162°,12$
Cinchonidine : $\alpha_D = -110°,60$

Alcaloïdes dextrogyres en solution alcoolique à 90°.

Cinchonine : $\alpha_D = +212°,96$
Quinidine : $\alpha_D = +243°,94$

Alcaloïdes lévogyres pesés à l'état de sulfates basiques purifiés et cristallisés et en solution dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique.

Quinine : $\alpha_D = -295°,68$
Cinchonidine : $\alpha_D = -200°,84$

Alcaloïdes dextrogyres pesés à l'état de sulfates basiques purifiés et cristallisés et en solution dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique.

Cinchonine : $\alpha_D = +242°,19$
Quinidine : $\alpha_D = +308°,17$

La graduation saccharimétrique étant la plus répandue sur beaucoup de polarimètres et la seule existant dans les formes ordinaires nous donnerons les valeurs des déviations des solutions des sulfates basiques, en

solution acidulée par l'acide sulfurique à environ 2 p. 100 pour un tube de 22 centimètres et pour une température voisine de 20°. Dans ces conditions et avec les sulfates préparés ainsi qu'il a été dit, on doit trouver en faisant des solutions de 2 grammes pour 100 cc :

e

Déviations en degrés saccharimétriques pour un tube de 22 cent. avec un solution à 2 grammes pour 100 cc : des SULFATES BASIQUES *de* :

Quinine..............	— 44°6
Cinchonidine..........	— 34°4
Cinchonine...........,	+ 41°8
Quinidine............	+ 53°2

Si on calcule à quelle quantité de sulfate basique et d'alcaloïde correspond 1° de la graduation saccharimétrique, pour un volume de 100 centimètres et pour un tube de 22 centimètres et une température voisine de 20° on trouvera les quantités suivantes :

1°, *Graduation saccharimétrique correspond pour un volume de 1000 cc. et une longueur de tube de 22 c. à*

Sulfate basique de quinine.......	0 gr.	4484
Ou quinine.....................	0	3332
Sulfate basique de cinchonidine..	0	5814
Ou cinchonidine................	0	4892
Sulfate basique de cinchonine....	0	4784
Ou cinchonidine.................	0	4026
Sulfate basique de quinidine.....	0	3760
Ou quinidine....................	0	3189

D'après ces données, et avec une approximation très-grande, on peut, connaissant le volume dans lequel est dissous à l'état de sulfate dans l'eau acidulée un des alcaloïdes précédents, en calculer le poids.

Exemple : on a une dissolution de sulfate de quinine supposé pur, dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique,

dont le volume est de 145 cc., et on observe une déviation de 5°,6, quel est le poids de sulfate de quinine et de quinine : ce poids sera, pour le sulfate neutre :

$$\frac{5^{\circ},6 + 0gr.,4484 + 145}{1000} = 0gr.,3641 \text{ ou quinine } 0gr.2706.$$

Avant d'aborder la séparation des alcaloïdes mélangés et l'analyse de ceux contenus dans une écorce, nous ne saurions trop insister sur ce fait : les sulfates d'alcaloïdes fournis par le commerce sont très-impurs : le plus pur est le sulfate basique de quinine : une solution au 1/100° de sulfate basique de quinine le plus pur possède une déviation pour un tube de 22 centimètres de 20° environ au lieu de 22°3; il contient du sulfate de cinchonidine et de quinidine.

Voici un exemple de l'impureté du sulfate de cinchonine vendu comme pur en cristaux très-courts et comme pulvérulent : la solution au 1/100° n'a pas de déviation polarimétrique ; 20 grammes dissous dans environ 1 litre d'eau distillée chauffée vers 60° se dissolvent entièrement, et donnent avec 20 grammes de sel de Seignette

Tartrate de cinchonidine.....	13 gr.	000
Ou cinchonidine..............	10	840
Iodhydrate de quinidine......	5	540
Ou quinidine.................	3	971
Cinchonine précipitée........	1	987
Total des alcaloïdes trouvés..	16	798

Ainsi, 20 grammes de sulfate de cinchonine qui aurait dû contenir près de 16gr.,830 de cinchonine n'en contiennent environ que 2 grammes.

Lorsqu'on fait cristalliser du sulfate basique de quinine pur dans l'eau distillée, dans la proportion d'environ 2 grammes dans 100 centimètres cubes, qu'elle est la

quantité qui reste en solution dans l'eau après refroidissement à 15 et cristallisation? La déviation des eaux mères ramenées à 100 centimètres cubes est de — 2°5 pour un tube de 22 centimètres, soit une quantité de sulfate de quinine qui reste en solution égale à 0gr.,112 : si la cristallisation avait été opérée dans 50 centimètres cubes d'eau cette quantité eût été moitié moindre. L'ammoniaque précipite l'eau saturée à froid de sulfate basique de quinine. Cette solubilité dans l'eau à 15° correspond à 1gr.,12 de sulfate neutre par litre.

Les eaux mères du sulfate de cinchonidine retiennent 3gr.,920 par litre à 15°.

Les eaux mères du sulfate de cinchonine retiennent 5gr.,740 par litre à 15°.

Les eaux mères de sulfate de quinidine retiennent 6gr.,768 par litre à 15°.

Pour le sulfate de quinine, la solubilité dans l'eau froide étant très-faible, la séparation est suffisante : un poids égal ou double de sulfate d'ammoniaque ajouté à l'eau dans laquelle est dissout le sulfate de quinine n'a aucune influence sensible sur la solubilité. Si l'on fait cristalliser du sulfate de quinine dans de l'eau saturée de sulfate de cinchonidine, la première cristallisation donne un poids très-supérieur à celui du sulfate de quinine ajouté. Dans ce cas, en effet, et cette remarque est très-importante, le sulfate de quinine entraîne une certaine quantité de sulfate de cinchonidine, et, au premier aspect, la cristallisation ressemble beaucoup à celle du sulfate de quinine. Aussi, lorsqu'on se contente de peser le sulfate de première cristallisation comme sulfate de quinine, tous les quinquinas à cinchonidine donneront un chiffre beaucoup trop élevé. Le sulfate obtenu sera fluorescent en solution acide, il déviera à gauche, don-

nera la réaction par le chlore et l'ammoniaque, mais il sera un mélange. Nous verrons plus loin un exemple de ce fait avec des chiffres à l'appui.

Les sulfates de cinchonine et de quinidine sont également entraînés, mais en beaucoup moindre quantité, par le sulfate de quinine qui cristallise en leur présence.

Lorsqu'on fait dissoudre 1 gramme de sulfate de cinchonidine dans 100 cc. d'eau distillée et qu'on ajoute 1 gramme de sel de Seignette préalablement dissous dans une petite quantité d'eau, on obtient, après quelques heures, un précipité de tartrate de cinchonidine dont le poids est égal à 1 gr. 188, ce qui correspond à cinchonidine : 0 gr. 7686 ; la cinchonidine restée en solution est d'un poids égal à 0 gr. 8415 — 0 gr. 7686 = 0 gr. 0729. Avec une solution au cinquantième, la cinchonidine est précipitée presque complètement.

Le sulfate de quinidine en solution neutre dans l'eau distillée est presque complètement précipitée par l'iodure de potassium. Il se produit, si la solution de sulfate de quinidine est trop concentrée, un trouble immédiat avec dépôt visqueux, qui s'agglomère et se transforme après quelques heures en cristaux. Si les solutions sont très-étendues, les cristaux se forment sans cette précipitation préalable. Un gramme de ce sel dissous dans environ 60 cc. d'eau donne un poids d'iodhydrate de quinidine de 1 gr. 15 correspondant à 0 gr. 8243 de quinidine. Un gramme de sulfate contenait 0 gr. 8481 de quinidine, il reste donc en solution la portion très-faible de 0 gr. 0238 de quinidine. Les eaux mères ont un pouvoir rotatoire presque nul. Il faut se rappeler que l'acide tartrique, surtout à l'état de tartrate ayant un pouvoir rotatoire vers la droite, on ne peut utilement examiner la déviation des eaux mères qui en contiennent.

La solubilité du sulfate de cinchonine, sa non-précipitation à l'état de tartrate ou d'iodhydrate, font qu'il reste en solution dans les mêmes conditions; il en est de même des alcaloïdes amorphes dont les sulfates sont également solubles. Ces indications vont bientôt nous servir; mais avant d'aborder l'analyse et la séparation d'un mélange des quatre alcaloïdes, nous parlerons des expériences que nous avons faites en vue de connaître la valeur du procédé indiqué par le Codex français pour l'essai du sulfate de quinine; le Codex dit : (1)

« Le sulfate de quinine du commerce renferme souvent de la quinidine et de la cinchonine. Pour reconnaître la présence de ces alcaloïdes, on met à profit leur moins grande solubilité dans l'éther. On introduit dans un tube 50 centigrammes du sulfate de quinine dont on veut éprouver la pureté; on y mêle 5 grammes d'éther sulfurîque, et, après avoir agité parfaitement, on ajoute au mélange 1 gr. 50 d'ammoniaque concentré. On bouche ensuite l'extrémité ouverte du tube; on agite de nouveau et on laisse reposer. Dans le cas d'un sel pur, la quinine, mise en liberté par l'ammoniaque, se dissout dans l'éther; en sorte que l'on trouve, après le repos, deux couches liquides parfaitement transparentes. Mais, si le sel essayé contient de la cinchonine ou de la quinidine, on voit apparaître des flocons blancs, dont l'abondance est en rapport avec la proportion de ces deux alcoloïdes, et qui sont surtout visibles à la surface de séparation des deux couches. »

Nous ferons remarquer : 1° que la cinchonidine n'y est pas signalée; 2° qu'il est peu commode de peser 5 grammes d'éther; 3° qu'il indique l'ammoniaque con-

(1) Codex medicamentarius, 1866, p. 266, lignes 13 et suiv.

centré et qu'il est facile de s'assurer que l'ammoniaque pur concentré du commerce à 22°, donne dans ces conditions des flocons indissous avec le sulfate de quinine pur, ou bien une masse gélatineuse. Ce dernier fait, signalé par M. J. Regnauld (1), est attribué à l'éther; il est encore facile de s'assurer que l'ammoniaque trop concentré en est la cause.

A part ces observations et en ajoutant quelques indications supplémentaires, nous pensons et nous allons montrer qu'il faut conserver ce mode d'essai, qui, combiné avec l'essai polarimétrique, permettra d'éviter toute erreur pour l'appréciation de la pureté du sulfate de quinine mélangé avec un des trois autres sulfates.

Prenez un tube d'essai ordinaire muni d'un bouchon; marquez au moyen d'un trait de diamant le volume de 8 cc. et au moyen d'un second trait un volume de 2 cc., ajoutez 0 gr. 50 du sulfate à essayer puis de l'éther à 65° jusqu'au premier trait, bouchez et agitez. Versez jusqu'au second trait de l'ammoniaque concentré, préalablement étendu du tiers de son volume d'eau distillée, fermez le tube et agitez; les deux couches doivent, même après quelques instants, ne pas présenter de flocons indissous et aucun cristal ne doit apparaître, même après plusieurs heures, sur les parois du tube, si le sulfate est pur. En opérant ainsi, surtout en ayant soin que l'éther soit bien lavé et à 65°, l'essai sera positif pour tout sulfate de quinine qui renfermera de 3 à 4 p. 100 de sulfate de cinchonine, de 5 à 6 p. 100 de sulfate de cinchonidine et de 7 à 8 p. 100 de sulfate de quinidine. Ces limites, auxquelles nous sommes arrivés par des mélanges directs des sulfates purs, montrent qu'il ne

(1) Traité de pharmacie de Soubeiran, t. II, p. 32.

faut pas abandonner un procédé facile et prompt d'essai, surtout depuis que les quinquinas à cinchonidine sont devenus si communs et en nous rappelant que le sulfate de cinchonidine est entraîné par la cristallisation du sulfate de quinine. Diminution très-sensible de la déviation polarimétrique et apparition de flocons indissous par l'essai ci-dessus indiquent sûrement la présence de la cinchonine ou de la quinidine. Diminution peu sensible de la déviation polarimétrique et apparition de flocons indissous par l'essai ci-dessus indiquent la présence de la cinchonidine.

Analyse et séparation des quatre sulfates mélangés.

Nous avons appliqué les indications précédentes à l'analyse d'un mélange en proportion connue des quatre alcaloïdes.

Sulfate de quinine......	0 gr.	50
— cinchonidine.	0	75
— quinidine....	0	50
— cinchonine...	0	25

Ce mélange dissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique à 2 p. 100 et occupant le volume de 100 cc. donne une déviation vers la gauche de — 10°,5 pour un tube de — 22 centimètres. Après avoir saturé la solution aussi exactement que possible par l'ammoniaque dilué, la première cristallisation a donné : 1gr.,013 de sulfates cristallisés : ces sulfates dissous dans 50 cc. de solution à 2 p. 100 donnent une déviation égale à —38°,6. La valeur de cette déviation combinée avec le poids trouvé montre que nous avons surtout un mélange de quinine et de cinchonidine : la solution acide est précipitée par un léger

excès d'ammoniaque et le précipité lavé à l'eau distillée et séché est repris par l'éther à 65° dans la proportion d'environ 40cc. en plusieurs affusions. Ce lavage à l'éther se fait sur un très-petit filtre sans pli. L'éther mis à évaporer dans une capsule abandonne la quinine, le poids trouvé est égal à :0gr.,361 ; redissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique et sous un volume de 50cc. la déviation est égale à — 22° saccharimétriques représentant 0gr.,365 de quinine ou bien 0gr.,493 de sulfate basique. Ayant mis à cristalliser après saturation par l'ammoniaque, nous avons obtenu 0gr.,482 de sulfate de quinine: nous avons donc retrouvé à 2 p. 100 près environ notre sulfate de quinine.

La partie insoluble dans l'éther a été redissoute dans l'eau acidulée, et mélangée aux eaux mères de première cristallisation, dont la déviation polarimétrique, leur volume ayant été ramené à 100cc. était maintenant de + 6°,4 : après neutralisation par l'ammoniaque nous avons ajouté 0gr.,80 de sel de Seignette. Le tartrate obtenu et pesé sec, les liqueurs ayant été réduites à environ 60cc. est égale à 0gr.,888, représentant : cinchonidine 0gr.,576 au lieu de 0gr.,631 de cinchonidine que renferment les 0gr.,75 de sulfate ajouté. Après séparation du tartrate de cinchonidine, à la liqueur neutre contenant les autres alcaloïdes nous avons ajouté 0gr.,60 d'iodure de potassium. Le poids de l'iodhydrate de quinidine recueilli a été de 0gr.,532 représentant, quinidine 0gr.,381 au lieu de : 0gr.,424 que renfermaient les 0gr.50 de sulfate ajoutés au mélange. La liqueur dont l'iodhydrate a été séparé par la filtration, est additionnée d'un léger excès d'ammoniaque et le précipité recueilli sur un filtre et lavé à l'eau distillée froide contient la cinchonine et un peu de cinchonidine et de quinidine. Ce mélange redis-

sous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique et occupant un volume de 50 cc. a donné une déviation de + 11° correspondant à sulfate de cinchonine : 0gr.,263, au lieu de 0gr.,25 ; c'est donc une augmentation ; mais malgré la faible quantité de cinchonidine, lévogyre, la quinidine, restant également, agit pour donner à la déviation à droite une légère augmentation. Nous considérons ces résultats comme suffisamment parfaits pour la séparation et le dosage des alcaloïdes mélangés entre eux et nous appliquerons cette marche aux analyses des écorces de quinquinas.

Nous ferons remarquer qu'il n'est pas nécessaire de peser après dessiccation, opération toujours longue, mais il est possible de faire passer l'alcaloïde en solution acidifiée par l'acide sulfurique, et, sous un volume connu, sachant à quelle quantité correspond une déviation donnée (nous avons donné ces chiffres plus haut), c'est un calcul facile, et qui abrége l'analyse ; en même temps, le sens et la valeur de la déviation polarimétrique étant connus, il est difficile de tomber dans des erreurs grossières, et de prendre de la quinidine, par exemple, pour de la quinine et aussi de la cinchonidine pour de la quinine.

Pour nous résumer, si l'on fait cristalliser dans l'eau distillée un mélange des 4 sulfates, les sulfates d'alcaloïdes lévogyres cristallisent les premiers, et le sulfate de quinine se retrouve presque tout entier, mais mélangé à du sulfate de cinchonidine principalement. La séparation de la quinine ayant été opérée par l'éther, les autres alcaloïdes sont successivement séparés à l'état de tartrate de cinchonidine, d'iodhydrate de quinidine ; la cinchonine, restant dans les liqueurs et pouvant en être précipitée, sera transformée en sulfate ou tou⁺ utre sel.

La connaissance de la déviation polarimétrique des solutions à l'état de sulfates acidifiés sensiblement dans les mêmes proportions et en volumes connus peut dispenser des pesées. A peine est-il besoin d'ajouter qu'il faut avoir le soin de bien laver les vases et les filtres, d'ailleurs très-petits et sans plis, qu'on doit employer, pour se mettre à l'abri de pertes inévitables, mais qu'il faut réduire au minimum. Quelques essais préalables permettent d'arriver à ce résultat.

Appliquons cette méthode à l'analyse des écorces. Nous n'avons pas à faire ici la critique des différents procédés dont nous avons déjà parlé ; cependant nous ferons quelques remarques : Dans le procédé de M. Baudrimont, l'épuisement est presque complet en employant la proportion de chloroforme indiquée de 100 cc. pour 30 gr. de quinquina, traité dans un digesteur continu. Si la quantité de chloroforme prescrite est suffisante pour épuiser le mélange quino-calcaire, il nous semble que la séparation de la quinine et surtout des autres alcaloïdes n'est pas suffisamment indiquée : Dans le procédé Carles dont celui de M. Baudrimont est une modification, la proportion de chloroforme indiquée était beaucoup trop faible. La première cristallisation dans une solution aqueuse à peine acide, était considérée et pesée comme sulfate de quinine, et nous avons vu précédemment dans quelles graves erreurs on peut tomber, surtout quand la quinine est mélangée de cinchonidine ; la séparation de la cinchonidine, de la quinidine, des alcaloïdes amorphes, n'y est pas mentionnée, mais l'auteur renvoie au procédé de Vry.

Le procédé de M. le Dr J. de Vry, très-long, très-compliqué, nécessite l'emploi d'une quantité relativement considérable de quinquina. Si cet éminent quinologiste

attribue au pouvoir rotatoire une importance considérable, les indications n'ont pas été, à notre connaissance, formulées avec une suffisante précision. Le dosage de la quinine effectué sous forme de bisulfate d'iodo-quinine ou hérapatite, a le tort d'offrir cet alcaloïde sous la forme d'un sel très-beau comme aspect, mais en somme d'une préparation minutieuse pour un dosage exact. Il faut, en effet, saturer les alcaloïdes solubles dans l'éther (quinine et alcaloïdes amorphes) par une quantité d'acide sulfurique, exactement suffisante pour la quinine en bisulfate ; mais comment apprécier cette quantité ? Il faut en précipiter la quinine par une solution saturée et alcoolique de bi-iodosulfate d'alcaloïdes amorphes, réactif qu'un pharmacien a difficilement sous la main, la solubilité de l'hérapatite, dans ce réactif, est plus grande que celle du sulfate de quinine basique dans l'eau distillée froide. Aussi ce procédé de dosage de la quinine nous paraît compliqué sur ce point, et son exactitude relative ne compense ni sa complication, ni l'inconvénient de ne pouvoir pas facilement obtenir cet alcaloïde sous sa forme habituelle de sulfate basique.

Dans le procédé de M. Oudemans(1), la quinine et la cinchonidine sont précipitées à l'état de tartrate. La solution chlorhydrique de chaque tartrate, pris à part, offre un pouvoir rotatoire de même sens (lévogyre), mais non de la même valeur, et sur cette différence est basée la formule destinée à donner les proportions des deux alcaloïdes. Mais une erreur d'une fraction de degré sur la déviation polarimétrique d'un sel dont l'acide est lui-même actif et dextrogyre, peut conduire à une évaluation sensiblement erronée des deux alcaloïdes et, finalement, si

(1) Archives Néerlandaises, t. X, p. 193.

on veut séparer la quinine et la présenter sous la forme de sulfate, il faut avoir recours à une précipitation et à un traitement par l'éther.

Voici le procédé que nous avons suivi sur les indications de M. Byasson, pour le dosage des alcaloïdes contenus dans une écorce de quinquina, procédé qui conduit d'une part à leur séparation dans un état de pureté presque complète, et qui permet l'application du pouvoir rotatoire dans des conditions excluant toute erreur grave :

Un échantillon moyen d'écorce de quinquina ayant été prélevé, on pulvérise finement environ 100 grammes, et on en pèse 50 grammes, qui sont intimement mélangés à 25 grammes de chaux fraîchement éteinte. Le mélange imbibé d'eau distillée est desséché dans une étuve modérément chauffée et est introduit quand il est sec dans un flacon à large ouverture, d'une capacité d'environ un demi-litre. On ajoute 250 grammes de chloroforme, on agite et on laisse en contact quelques heures. Le tout est versé dans une allonge en verre munie d'un robinet, et disposée comme d'habitude sur un flacon : un tampon de ouate a été placé préalablement à la partie inférieure de l'allonge ; on fait écouler le chloroforme, et par quelques secousses imprimées à l'allonge, on tasse la poudre quino-calcaire. On ajoute successivement et à trois reprises différentes, 100cc. de nouveau chloroforme : Les dernières gouttes de ce liquide ne doivent plus être colorées, ni laisser par évaporation de résidu sensible. On ajoute ensuite 50cc. d'eau distillée qui déplace en partie le chloroforme dont la poudre est mouillée. Les liqueurs chloroformiques réunies sont versées dans une cornue, et distillées jusqu'à ce qu'il ne reste plus que 40cc. environ de liquide, qu'on verse dans une capsule tarée; la cornue tubulée est rincée avec environ 20cc. de chloro-

forme qui sont versés dans la capsule. Par évaporation dans une étuve chauffée vers 50°, on obtient un résidu chloroformique qui est pesé. En général, et sans attribuer à ce caractère une valeur trop grande, on peut dire que si ce résidu offre un aspect vernissé et peu coloré, on a affaire à un quinquina riche en quinine. Son poids varie selon les quinquinas, depuis quelques décigrammes pour 50 grammes, jusqu'à 6 grammes pour les écorces très-riches en alcaloïdes.

Après la pesée, on verse dans la capsule environ 25cc. de solution aqueuse d'acide sulfurique à 2cc. p. 100, et frottant la surface au moyen d'une baguette de verre, on aide la dissolution des alcaloïdes ; la solution sulfurique est versée sur un filtre sans pli, préalablement mouillé d'eau, et le résidu chloroformique est épuisé par de nouvelles additions de solution sulfurique. Si ce résidu est d'un poids qui ne dépasse pas 3 gr. 50, 50cc. sont bien suffisants; dans le cas contraire, il faut atteindre 100cc. pour les quinquinas très-riches. Il reste sur le filtre et souvent sur les parois de la capsule un mélange de matières grasses et glutineuses colorées, qui sont redissous après légère dessiccation dans 20 à 30cc. de chloroforme et pesées dans une capsule tarée. Ce poids est désigné sous nom de matières grasses et glutineuses.

La solution sulfurique des alcaloïdes occupant le volume de 50 ou de 100cc. suivant le cas, est toujours coloré, ordinairement en jaune rougeâtre plus ou moins intense, et qui n'empêche pas l'essai polarimétrique, soit dans un tube de 22 centimètres, soit dans un tube de 10 centimètres. La déviation observée est-elle fortement lévogyre ? On a affaire à un quinquina où dominent la quinine, la cinchonidine ou leur mélange ; est-elle dextrogyre? la cinchonine, la quinidine ou leur mélange sont domi-

nants; la déviation est-elle presque nulle? Il y a là une sorte d'équilibre entre les alcaloïdes lévogyres et dextrogyres.

La solution sulfurique est portée à l'ébullition, et neutralisée par une solution étendue d'ammoniaque, qui est versée au moyen d'une pipette. Un peu d'habitude, l'action sur le papier de tournesol, l'aspect de la liqueur qui se décolore et se trouble légèrement, mais sans existence d'un précipité marqué et de couleur blanche, sont des indices qui permettent d'arriver à une neutralisation exacte ; on arrête l'ébullition, et ici deux cas peuvent se présenter : ou bien la liqueur est presque limpide, et alors on l'abandonne au refroidissement, ou bien elle est troublée par des substances colorantes; alors il faut la filtrer bouillante sur un filtre sans pli, préalablement lavé avec de l'eau distillée bouillante. Après filtration, ce filtre de petite dimension, est lavé avec quelques centimètres cubes d'eau bouillante. Par le refroidissement, la liqueur cristallisée, si le quinquina renferme de la quinine ou de la cinchonidine, dans le cas contraire, et pour un volume de liquide égal ou supérieur à 50cc., la cinchonine et la quinidine resteraient en solution à l'état de sulfates neutres. La masse cristallisée est jetée sur un filtre sans pli, préalablement mouillé et égoutté, lavée avec quelques centimètres cubes d'eau distillée froide qu'on réunit aux liqueurs filtrées. On peut dessécher et peser les cristaux, mais cela n'est pas nécessaire ; on les redissout dans 50cc. d'eau distillée, additionnée de 2cc. p. 100 d'acide sulfurique, et la solution est précipitée par un léger excès d'ammoniaque : le précipité lavé à l'eau froide, bien égoutté et légèrement séché sur le filtre, est lavé par environ 30 à 40cc. d'éther, à 65° en plusieurs affusions. La solution éthérée, évaporée dans une capsule tarée, donne

le poids de la quinine, qu'on fait dissoudre dans l'eau acidulée, de manière à avoir un volume connu, dont on vérifie le pouvoir rotatoire, et que finalement on fait cristalliser en neutralisant par l'ammoniaque la liqueur bouillante.

La partie insoluble dans l'éther restée sur le filtre est redissoute avec la solution aqueuse sulfurique, et cette solution est réservée aux premières eaux-mères : elles sont neutralisées par l'ammoniaque et additionnées de de 2 grammes environ de sel de Seignette. Après quelques heures, et si l'écorce renfermait de la cinchonidine en proportion appréciable, il s'est formé une cristallisation de tartrate de cinchonidine, qu'on recueille sur un filtre sans pli, qu'on lave à l'eau distillée froide et qu'on dessèche : le poids donne la proportion de cinchonidine en le multipliant par le coefficient indiqué de 64,70 proportion de cinchonidine renfermée dans 100 de tartrate. Ce tartrate dissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique, précipité par l'ammoniaque, lavé et dissous, est transformé en sulfate dont la déviation lévogyre est vérifiée.

Les liqueurs réunies sont évaporées jusqu'à environ 50 cc. et additionnées (elles doivent être neutres) d'environ 2 grammes d'iodure de potassium. L'iodhydrate de quinidine, s'il existe d'abord, apparaît sous forme amorphe et légèrement coloré, et prend bientôt la forme cristallisée : on le recueille sur un filtre, ou mieux on le dissout dans 50 cc. de solution sulfurique dont la déviation polarimétrique dextrogyre permet d'apprécier la quantité au moyen du coefficient indiqué plus haut. Finalement, les liqueurs contiennent ou peuvent contenir des tartrates neutres, de l'iodure de potassium, des sulfates de cinchonine et d'alcaloïdes amorphes, plus une très-faible quantité de cinchonidine et de quinidine. On

ajoute un léger excès d'ammoniaque, et le précipité obtenu est formé principalement par la cinchonine et les alcaloïdes amorphes. On le recueille sur un filtre mouillé, on le lave, on le sèche légèrement et on le lave avec environ 40 cc. d'éther à 65° qui dissout les alcaloïdes amorphes, Par évaporation de l'éther dans une capsule tarée, il est facile de les peser : on peut vérifier que la solution sulfurique a un pouvoir rotatoire dextrogyre, mais très-faible et qui tient probablement à un peu de cinchonine entraînée. La portion restée sur le filtre est redissoute dans la solution sulfurique et on complète le volume de 50 cc. La déviation d'extrogyre trouvée permet d'en apprécier la quantité.

Ces opérations, qui paraissent longues et compliquées, sont en somme faciles à exécuter : il faut, comme en toute chose, une certaine habitude et un soin minutieux. Mais elles peuvent s'effectuer rapidement : un dosage de quinquina peut être exécuté dans trois jours, car il faut donner aux sels cristallisés le temps de se former. Finalement les quatre alcaloïdes sont obtenus à l'état de sulfates : leur séparation est presque absolue ; l'emploi du polarimètre évite certaines dessiccations et pesées, et, dans tous les cas, il met à l'abri d'erreur grave dans laquelle on pourrait facilement tomber, même avec une certaine expérience. Ce procédé n'est que l'application des données fournies par les expériences citées plus haut, combinées avec ce que les autres procédés nous ont paru renfermer de plus exact, de plus pratique.

Nous donnerons sans entrer dans des détails les résultats de quelques-uns de nos essais ; ils ont été obtenus suivant le procédé ci-dessus. Nous avons épuisé certaines écorces, non-seulement par le chloroforme, mais parallèlement par l'eau acidulée d'acide chlorhydrique. Ce dernier procédé ne donne pas un rendement supérieur ;

il a l'inconvénient d'introduire des matières colorantes et résinoïdes qui troublent les cristallisations. On peut donc s'en tenir à la méthode que nous venons d'indiquer, et l'emploi du chloroforme nous a donné les meilleurs résultats.

Exemple d'une analyse de quinquina :

Ecorce de quinquina Java (Cinchona succirubra).

Pour 50 grammes d'écorces.

Poids du résidu chloroformique..................	3 gr. 252
La solution sulfurique (volume 50 cc. et tube 22c.) déviation................................ —	26°8
Poids des matières grasses et glutineuses.........	0 438
Poids des sulfates de première cristallisation......	1 gr. 675

Il a été nécessaire de filtrer bouillant pour séparer une matière colorante et résinoïde qui troublait fortement la liqueur et d'un poids égal à 0 gr. 511.

Poids de la quinine dissoute dans l'éther : 0 gr. 321.

La solution sulfurique (50 cc., tube 22) donne une déviation de — 19°3.

Tartrate de cinchonidine = 1 gr. 139 correspondant à cinchonidine 0 gr. 737.

Iodhydrate de quinidine, traces.

Alcaloïdes amorphes solubles dans l'éther 0 gr. 773.

Cinchonine : déviation de la solution sulfurique + 18° correspondant à cinchonine 0 gr. 363.

Ce quinquina renfermait pour 100 :

Résidu chloroformique................	6 gr. 504
Quinine.............................	0 642
Cinchonidine.........................	1 474
Quinidine............................	Traces.
Cinchonine...........................	0 gr. 726
Alcaloïdes amorphes....................	1 gr. 546
Substances grasses, glutineuses, colorantes	1 gr. 898
Total.......	6 gr. 286
Perte.......	0 gr. 218

Nous ferons remarquer que le poids des sulfates de première cristallisation, savoir 1 gr. 675 aurait fait attribuer à ce quinquina une richesse en quinine beaucoup plus grande que celle qu'il possède réellement.

Analyse d'un quinquina provenant de l'Exposition universelle ; écorce du Calissaya de Java :

Poids du résidu chloroformique..	2 gr. 135 soit pour 100 : 4 gr. 270		
Quinine............	0 gr. 522 pour 100		
Cinchonidine........	1	532	—
Quinidine...........	0	00	—
Cinchonine..........	0	131	—
Alcaloïdes amorphes..	1	762	—
Substances grasses et glutineuses........	0	126	—
Total....	4	073	—
Perte....	0	197	—

Un échantillon d'écorce d'un Cinchona pahudiana (Exposition hollandaise) nous a donné comme résidu chloroformique, pour 100, la faible quantité de 0 gr. 436, et nous n'avons pas continué l'analyse, vu la faible quantité de substances actives.

Composition d'un échantillon de quinquina provenant de Ceylan ; écorce soumise au moussage :

Résidu chloroformique pour 100.	4 gr. 172	
Quinine.........................	1	820
Cinchonidine....................	Traces.	
Quinidine.......................	0	764
Cinchonine......................	0	426
Alcaloïdes amorphes............	0	983
Matières grasses et glutineuses....	0	102
Total........	4	095
Perte........	0	077

Composition d'un quinquina sans origine déterminée, en écorces jaunes plates, vendu comme Calisaya, et provenant des plantations naturelles d'Amérique :

Résidu chloroformique pour 100 = 3 gr. 650

Nota. La déviation de la solution sulfurique contenant tous les alcaloïdes est fortement dextrogyre.

Quinine..........................	0	00
Cinchonidine......................	0	676
Quinidine.........................	0	00
Cinchonine........................	1	570
Alcaloïdes amorphes...............	0	802
Substances glutineuses et grasses....	0 gr.	502
Total.........	3	550
Perte.........	0	100

Arrivé au terme de notre travail, nous voudrions essayer de formuler quelques conclusions résumant les principaux faits qui y sont contenus ; nous nous contenterons de dire qu'il devient plus que jamais nécessaire aujourd'hui de s'aider du pouvoir polarimétrique des alcaloïdes du quinquina pour les caractériser, qu'il est nécessaire de combiner l'essai physique précédent avec le procédé d'essai du sulfate de quinine indiqué par le Codex, mais avec les modifications et les précautions indiquées. Nous avons montré qu'en se plaçant dans des circonstances sensiblement identiques, le pouvoir rotatoire n'éprouvait pas de variation sensible, et que sa valeur permettait des dosages suffisamment exacts au moyen des coefficients donnés plus haut.

Le sulfate de quinine est un médicament des plus pré-

cieux, dont la pureté doit être aussi grande que possible. Si l'on n'y veille, le sulfate de cinchonidine lui sera mélangé sur une grande échelle, et les prix élevés atteints par le sulfate de quinine seront encore une prime à la raude. Nous devons ajouter que le sulfate de quinine de fabrication française se trouve dans les conditions de pureté variant entre 94 et 96 p. 100, les 4 à 6 p. 100 des autres alcaloïdes n'étant pas décélables par l'essai du Codex seul. Espérons que les efforts faits dans leurs colonies orientales par les Hollandais et les Anglais porteront sur les espèces à quinine, et que les quinquinas à cinchonidine ou bien que les quinquinas presque sans alcaloïdes ne seront plus exploités et ne viendront pas envahir l'officine pharmaceutique.

Enfin, puisse le gouvernement français, encouragé par les résultats obtenus par les Hollandais et les Anglais, et aidé des expériences faites par eux, pratiquer sous peu et avec fruit l'implantation des Cinchonas à quinine dans nos belles et productives colonies.



PRÉPARATIONS

Chimiques.	*Galéniques.*
Acide sulfureux dissous.	Sirop de mousse de Corse.
Iodure de potassium.	Extrait d'absinthe.
Kermès p. voie sèche (anc. Cod.)	Tablettes de bicarbon. de soude
Calomel.	Pommade épispastique jaune.
Sulfate de quinine.	Emplâtre diapalme.

